

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

3(107)/2020
Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020

Гедерин Плющ – спільне рішення для сухого та вологого кашлю!



- Дієво усуває ознаки сухого та вологого кашлю¹
- Не містить цукру та штучних барвників
- Підходить для всієї родини²

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Склад лікарського засобу. 1 мл сиропу містить сухого екстракту листя плюща (при вмісті гедеракозиду С 14%) 4,5 мг.

Показання для застосування. Гострі запальні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем; симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів.

Спосіб застосування та дози. Внутрішньо застосовувати дітям віком від 2 до 6 років по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу; дітям віком від 6 до 10 років – по 5 мл сиропу 3 рази на добу; дорослим та дітям віком від 10 років – по 5-7,5 мл сиропу 3 рази на добу. Тривалість лікування становить до 7 днів. Для досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендують продовжити терапію ще 2-3 доби після поліпшення стану.

Побічна дія. У пацієнтів з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції; іноді шлунково-кишкові розлади (нудота, діарея).

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Містить сорбітол і не рекомендується для застосування у хворих з непереносимістю фруктози. Діти віком до 2 років.

Ліцензія: Серія АВ № 598036 від 11.07.2012 р. РП МОЗ № UA/7526/01/01 от 08.11.2017.
Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Виробник: ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», вул. Корольова, 6. 4, с. Станишівка, Житомирська обл., 12430.
¹Препарат не гарантує 100% лікувального ефекту. ²Для дорослих та дітей від 2-х років.
Фаворит Споживачів – 2017 у категорії «Препарат для лікування кашлю».
Фаворит Споживачів – 2018 у категорії «Препарат для лікування кашлю».

СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

ХЬЮМЕР

Флікс^{Flix}

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО!



ВІД 1
МІСЯЦЯ

- ↑ • Очищення слизової оболонки носа від алергенів
- Посилення мукоциліарного кліренсу
- Покращення сприйняття інтраназальних лікарських засобів
- ↓ • Зменшення тривалості контакту з алергенами
- Зниження сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоження
- Зменшення потреби в антигістамінних препаратах та ендоназальних кортикостероїдах

ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЕФЕКТ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМОЇ ДІЇ



ВІД 2
РОКІВ

- < 12 ДІТЬЯМ ВІД 2 ДО 11 РОКІВ
 - Терапевтична доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)
- > 12 ДОРΟΣЛИМ І ДІТЬЯМ ВІД 12 РОКІВ
 - Початкова доза: по 2 впорскування в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 200 мкг/добу)
 - Підтримуюча доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

* «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 рр.
Реклама медичних виробів. «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 050 Гіпертонічний». Декларація відповідності МНН050/01/UA, МНН150/01/UA. Виробник: «Лабораторія УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. • ДМУА.Ншт.19.09.03
Інформація про лікарський засіб - Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) - *Склад: діюча речовина: мометазону фураат; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фураату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фураату; допоміжні речовини. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності. Для флаконів місткістю 9 г – 2 роки, для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АБДІ ІБРАХІМ Ілзач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина. Заявник. Дельта Медікел Промоушз АГ, Швейцарія. Р.П. М03 України: UA/13463/01/01. Наказ М03 №1438 від 24.06.2019.
Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування або в листках-вкладишах. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торговельні знаки «Дельта Медікел Промоушз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • ДМУА.FLIX.20.02.01.*

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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. (Vinnitsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.4 from 20.05.2020

Passed for printing 21.05.2020

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.22.05/01 from 22.05.2020
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2020
© Bakhtiyarova D.O., 2020

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, 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 2020

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 20.05.2020, протокол №4

Підписано до друку 21.05.2020

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 22.05/01 від 22.05.2020
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-принт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

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, 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 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

3(107)/2020

ЗМІСТ

ПОЗИЦІЙНИЙ ЛИСТ

Офіційна позиція ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей» щодо грудного вигодовування в умовах пандемії COVID-19

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Буднік Т.В.

Оптимізація системи спостереження дітей з інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності

Усенко Д.В., Аряєв М.Л., Шевченко І.М.

Особливості змін вітальних показників у дітей різних вікових груп з позалікарняною пневмонією під впливом високочастотної осциляції грудної клітки

Маменко М.Є., Шлеєнкова Г.О.

Вплив функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи на нервово-психічний розвиток дітей раннього віку

Лісовська Г.М., Волоха А.П., Бондаренко А.В., Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є.

Стан захищеності від поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію

Ковальчук Т.А.

Оцінка профілів вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти у дітей із вазовагальними синкопе

Макеева Н.И., Одинец Ю.В.,

Поддубная И.Н., Чайка Х.

Качество жизни детей, страдающих острым лейкозом

CONTENT

MISSION STATEMENT

6 **The official position of the Ukrainian Academy of Pediatric Specialties on breastfeeding in the context of the COVID-19 pandemic**

ORIGINAL ARTICLES

9 *Budnik T.V.*

Optimization of the system of observation of children with urinary tract infection under the conditions of antibiotic resistance

17 *Usenko D.V., Aryayev M.L., Shevchenko I.M.*

Peculiarities of changes in vital signs in children of different age groups with community-acquired pneumonia under the influence of high-frequency chest wall oscillation

23 *Mamenko M.E., Shlieienkova H.O.*

The influence of the functional state of the pituitary-thyroid system in the neuropsychological development of young children

29 *Lisovska A.M., Volokha A.P., Bondarenko A.V., Marushko T.V., Golubovskaya Yu.E.*

State of protection against polio in children, who receive immunosuppressive therapy

33 *Kovalchuk T.A.*

Evaluation of vitamin B₁₂ and folic acid profiles in children with vasovagal syncope

39 *Makieieva N.I., Odinets Yu.V.,*

Poddubnaya I.M., Chayka K.

Quality of life in children suffering from acute leukemia

ОГЛЯДИ

Маменко М.Є., Романкевич І.В.,
Шлеєнкова Г.А.

**Порушення розумового розвитку дитини:
причини та можливості попередження**

Мищенко О.Я.

**Переваги застосування мукоактивних
фітопрепаратів для лікування бронхіту у дітей**

Романкевич І.В.

**Інфекція, спричинена *Clostridium difficile*,
як важлива причина антибіотик-асоційованої
діареї у дорослих та дітей**

Горобець А.О., Березенко В.С.,
Козинкевич Г.Е.

**Глікогенова хвороба І типу:
особливості клінічного перебігу, діагностики
та нутритивної підтримки на сучасному етапі**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Петрончак О.А., Гулей Р.В.,
Селезньов О.О., Мих А.М., Мелько І.П.,
Скалецька Н.М., Середич Л.П.

**Парвовірус В19-віремія.
Клініко-лабораторна презентація**

Муратова К.Г., Гончарь М.О.

**Неінвазивні ультразвукові маркери діагностики
вторинного зморщування нирки внаслідок
міхурово-сечовідного рефлюксу у дитини
на підставі клінічного спостереження**

Пахольчук Т.М., Усачова О.В., Сіліна Є.А.,
Кляцька Л.І., Пахольчук О.П., Печугіна В.В.,
Матвеева Т.Б., Литвиненко І.В.

**Гемолітико-уремічний синдром як ускладнення
інфекційної діареї у дітей: клінічні випадки**

ПЕДАГОГІКА

Лісецька І.С.

**Застосування фантомів для відпрацювання
практичних навичок у студентів ІV курсу
стоматологічного факультету при викладанні
дитячої терапевтичної стоматології**

REVIEWS

46 Mamenko M.E., Romankevych I.V.,
Shlieienkova H.O.

**Childhood mental developmental disorders:
causes and possibilities of prevention**

54 Mishchenko O.Ya.

**The advantages of mucoactive phytopreparation
for the treatment of bronchitis in children**

59 Romankevych I.V.

***Clostridium difficile* infection in children
and adults as a important reason
of antibiotic associated diarrhea**

67 Horobets A.O., Berezenko V.S.,
Kozinkevich G.E.

**Glycogen storage disease type I: peculiarities
of clinical course, diagnostics
and nutritive support on modern stage**

CLINICAL CASE

77 Dorosh O.I., Petronchak O.A., Guley R.V.,
Seleznyov A.A., Mykh A.N., Melko I.P.,
Skaletska N.M., Seredych L.P.

**Parvovirus B19-viremia.
Clinical and laboratory presentation**

87 Muratova K.G., Gonchar M.O.

**Noninvasive ultrasound markers
diagnostics secondary wrinkling kidney
as a result of vesicoureteral reflux**

93 Pakholchuk T.N., Ysachova E.V., Silina E.A.,
Pakholchuk O.P., Klyatskaya L.I., Matveeva T.B.,
Pechugina V.V., Litvinenko I.V.

**Hemolytic-uremic syndrome as a complication
of infectious diarrhea in children: clinical cases**

PEDAGOGY

99 Lisecka I.S.

**Application of phantoms for practicing
practical skills of students from the IV course
of the dental faculty in teaching pediatric
therapeutic dentistry**

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

**Офіційна позиція
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»**

**Щодо грудного вигодовування
в умовах пандемії COVID-19**

***М.Є. Маменко, Є.Є. Шунько, О.Ю. Белоусова,
Л.Я. Барська, Т.О. Кірсанова, К.О. Боброва, І.С. Юркіна***

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

Шунько Єлизавета Євгенівна, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, голова комітету неонатології ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»

Белоусова Ольга Юрійвна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології ХМАПО, голова комітету спеціалізованої допомоги дітям ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»

Барська Ліна Яківна, к.мед.н., педіатр, консультант з питань грудного вигодовування, приватний медичний центр «Перший ГВфрендлі»

Кірсанова Тетяна Олександрівна, к.мед.н., педіатр, дитячий інфекціоніст, консультант з питань грудного вигодовування, приватний медичний центр «Перший ГВфрендлі»

Боброва Ксенія Олександрівна, лікар загальної практики сімейної медицини, консультант з питань грудного вигодовування, приватний медичний центр «Перший ГВфрендлі»

Юркіна Ірина Сергіївна, студентка V курсу ХНМУ, приватний медичний центр «Перший ГВфрендлі»

Грудне вигодовування — це визнана біологічна норма харчування немовлят та дітей раннього віку [7]. Саме зберігаючи грудне вигодовування, мати забезпечує власній дитині оптимальні показники фізичного і нервово-психічного розвитку, сприяє її захисту від багатьох хвороб. Є лише рідкісні винятки, коли годування груддю або годування зцідженим грудним молоком не рекомендується.

Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO), Дитячий Фонд ООН (UNICEF), Європейська Академія Педіатрії (EAP), Американська Академія Педіатрії (AAP), інші авторитетні професійні об'єднання світу підтримують ексклюзивне грудне вигодовування до 6 місяців із поступовим введенням твердої їжі у другому півріччі першого року життя зі збереженням грудного вигодовування до дворічного віку дитини та навіть довше за умови взаємного бажання матері, дитини та родини [5–7]. Цю позицію поділяє і ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей».

Вважається, що негайний і постійний контакт «шкіра до шкіри» одразу після народження між матір'ю та дитиною, включаючи метод кенгуру, покращує контроль температури новонароджених і пов'язаний з поліпшенням виживання серед немовлят. Перебування новонародженого поруч із матір'ю дає змогу рано розпочати грудне вигодовування, а це сприяє зниженню рівня смертності немовлят.

Пандемія COVID-19 зробила виклик системам охорони здоров'я різних країн світу та змусила переглянути звичні підходи до здорового способу життя. Зростання кількості повідомлень про інфікування вагітних, породіль, дітей грудного віку зумовлюють дискусію щодо безпечності грудного вигодовування в умовах пандемії COVID-19.

На сьогодні відомо, що тяжкий гострий респіраторний синдром, викликаний вірусом SARS-CoV-2, загрожує тяжким перебігом та летальністю переважно представникам груп ризику, до яких належать люди похилого віку, пацієнти з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, ожирінням, хронічною бронхолегеневою патологією. Наразі вагітні, жінки, які годують груддю, та діти не входять до переліку груп особливого ризику, однак повідомлення про поодинокі тяжкі випадки COVID-19 у цієї категорії осіб надходять.

Вважається, що поширення вірусу SARS-CoV-2 відбувається від людини до людини переважно за рахунок аерозольних крапель, які утворюються, коли заражена людина кашляє або чхає, що співпадає з механізмами поширення інших респіраторних збудників. Немає переконливих даних про можливість вертикальної передачі вірусу. В обмеженій кількості досліджень у грудному молоці жінок, хворих на коронавірусні інфекції, у тому числі COVID-19, коронавірусів не виявлено. Однак кількість та потужність цих досліджень не дає змоги зробити

ствердні висновки про можливість передачі вірусу від матері з COVID-19 до дитини через грудне молоко. Тому при наданні рекомендацій щодо можливості грудного вигодовування необхідно враховувати локальну інтенсивність спалаху хвороби, ситуацію в родині, стан здоров'я матері, можливість дотримання вимог інфекційного контролю [1]. Остаточне рішення про можливість початку та/або продовження грудного вигодовування слід приймати спільно із родиною, враховувати переконання та вподобання батьків [2–4].

ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей», на основі актуальних джерел WHO, Academy of Breastfeeding Medicine (ABM), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) щодо можливості грудного вигодовування дитини в умовах пандемії COVID-19, вважає за доцільне під час консультування родин виходити з таких позицій:

I. Чисельні переваги контакту «шкіра до шкіри» та годування груддю значно перевищують потенційні ризики інфікування дитини вірусом SARS-CoV-2 в умовах помірної інтенсивності спалаху хвороби в Україні, тому рекомендації щодо грудного вигодовування мають відповідати загальновідомим принципам.

II. Якщо індивідуальні ризики інфікування є високими (хвороба матері, захворювання в родині тощо), рішення щодо можливості та умов грудного вигодовування приймається спільно з родиною та може базуватися на таких сценаріях:

1. *Якщо мати, яка годує груддю, із підтвердженням COVID-19 або підозрою на COVID-19 перебуває вдома:*

- мати може продовжувати годувати груддю із дотриманням усіх норм інфекційного контролю або зціджувати грудне молоко та надавати його для вигодовування немовляти;
- якщо це можливо, годувати зцідженим грудним молоком дитину має допомогти матері здорова людина;
- бажано, щоб особи з підтвердженою інфекцією COVID-19 були ізольованими від інших членів сім'ї та друзів або сусідів, у тому числі немовлят, за винятком контакту під час грудного вигодовування;
- у разі продовження грудного вигодовування мати має вжити всіх можливих запобіжних заходів для уникнення поширення вірусу дитині, зокрема, дотримуватися гігієни рук перед тим, як торкатися немовляти, та носити маску на обличчі під час годування груддю;
- гігієна рук проводиться шляхом миття водою з милом не менше 20 секунд, а також із застосуванням дезінфікуючого засобу, що містить від 60% до 95% спирту;
- відповідних рекомендацій щодо обробки рук мають дотримуватися інші члени родини та/або особи, що доглядають за дитиною, до та після всіх контактів із зараженою матір'ю, контактів із потенційно інфікованими матеріалами, перед одяганням та після зняття засобів індивідуального захисту, включаючи рукавички;
- якщо руки помітно забруднені, перед застосуванням дезінфікуючого засобу на основі спирту треба їх вимити з милом та водою;
- у разі зціджування грудного молока за допомогою ручного або електричного молоковідсмоктувача мати повинна вимити руки перед тим, як торкатися будь-якої частини молоковідсмоктувача чи пляшки, та дотримуватися рекомендацій щодо правильного очищення прибору після кожного використання;
- мати повинна ретельно мити руки та надягати маску принаймні до зникнення клінічних проявів хвороби;
- рішення щодо припинення ізоляції приймається спільно з лікарями відповідно до діючих рекомендацій.

2. *Якщо мати перебуває в лікарні:*

- грудне вигодовування може бути розумним вибором за бажанням родини за умови, якщо мати, яка була в контакті з хворим чи є підозрілою на COVID-19, перебуває в задовільному стані, має помірні симптоми хвороби та дотримується норм інфекційного контролю (надягання маски, халату та ретельного миття рук);
- якщо родина наполягає на формуванні тісного контакту матері та дитини, може бути дозволене сумісне перебування із дотриманням таких вимог: мати залишається в одній кімнаті з немовлям, яке знаходиться в ліжечку на відстані не менш 1,8 м від ліжка матері; мати ретельно мие руки перед тим, як брати дитину; надягає маску під час безпосереднього

контакту з немовлям та годування груддю; з матір'ю дозволяється перебувати дорослій людині, яка допомагає в догляді за дитиною;

- якщо мати, хвора на COVID-19, перебуває в тяжкому стані та/або потребує медичної допомоги в лікарні, застосовується тактика тимчасової розлуки: матерів слід заохочувати зціджувати грудне молоко для встановлення та підтримки лактації; за можливості, матері надається спеціальний молоковідсмоктувач; молоко зціджують із дотриманням правил гігієни рук; після кожного зціджування проводиться ретельна обробка та дезінфекція молоковідсмоктувача відповідно до інструкцій виробника; зцідженим грудним молоком дитину годує медичний персонал або людина, яка залишилася з нею для догляду;
- якщо мати, хвора на COVID-19, призупинила годування груддю, то відновити годування можна після поліпшення стану матері та в разі її бажання.

III. Незалежно від місця перебування матері та дитини, необхідно дотримуватися таких заходів профілактики інфекцій, як регулярне вологе прибирання, чищення поверхонь, провітрювання приміщень, чхання чи кашель у тканину.

IV. Медичні працівники або консультанти з грудного вигодовування повинні підтримувати матір в її бажанні зберегти лактацію та годувати груддю.

V. Якщо мати за станом здоров'я не може годувати груддю та зціджувати грудне молоко, дозволяється застосовувати донорське людське молоко у разі його наявності.

VI. У разі неможливості забезпечити дитину грудним або донорським молоком застосовується суміш для догодовування немовлят.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. <https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus>.
2. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html
3. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-and-breastfeeding>
4. <https://www.unicef.org/ukraine/coronavirus>
5. American Academy of Pediatrics. (2012). Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129(3), e827-e841. Retrieved April 27, 2012, from <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e827.full.pdf+html>
6. World Health Organization. (2001). The World Health Organization's infant feeding recommendation. Retrieved January 28, 2016, from http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/index.html
7. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: implementing the revised Baby-friendly Hospital initiative (2018) ISBN 978-92-4-451380-4 С Всемирная организация здравоохранения, 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272943>

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. Sity: 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. Sity: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.

УДК 616.61-053.2:616.981.136-092-08:615.33

Т.В. Буднік

Оптимізація системи спостереження дітей з інфекцією сечової системи в умовах антибіотикорезистентності

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):9-16; doi 10.15574/SP.2020.107.9

For citation: Budnik TV. (2020). Optimization of the system of observation of children with urinary tract infection under the conditions of antibiotic resistance. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 9-16. doi 10.15574/SP.2020.107.9

Алгоритми діагностики та лікування інфекції сечової системи (ІСС) у дітей потребують перегляду і оптимізації згідно сучасних тенденцій захворювання та нових діагностичних можливостей.

Мета: розробити сучасну діагностично-лікувальну систему спостереження дітей з ІСС на різних етапах захворювання.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 2754 дитини з ІСС віком від 0 до 18 років у період 2009–2019 рр. Серед пацієнтів були хворі амбулаторного та госпітального плану на різних етапах захворювання ІСС. Обстеження всіх пацієнтів та оцінку отриманих даних проведено за інформованою згодою дітей, їхніх батьків та відповідно до Гельсінської декларації прав людини.

Результати. Встановлено, що до пацієнтів амбулаторного плану 12–18 років із підозрою на ІСС (що не мають лихоманки та інших ознак системної запальної реакції) слід застосовувати тактику відтермінованого призначення антибактеріальної терапії (АБТ) за результатами негативного дипстик-тесту, призначенням фітотерапії та можливістю застосування АБТ на третю добу спостереження за необхідності. АБТ емпіричного вибору в лікуванні неускладненої ІСС у дітей ≥ 3 років може бути фуразидин К (рівень резистентності кишкової палички на 2019 р. — $8,0\% \pm 21,07$). Препаратом вибору в лікуванні пієлонефриту є цефтазидим (резистентність на рівні $14,3\% \pm 15,15$), при полірезистентних станах та за життєвими показаннями — ципрофлоксацин (резистентність — $11,0\% \pm 17,5$). Вакциноterapia полікомпонентним засобом Urivac рекомендується дітям ≥ 7 років із рекурентною ІСС. Фітоцитратний засіб Уриклар слід включати до терапії ІСС на тлі мінерального розладу дітям від 6-ти років із подальшим призначенням препарату з метою профілактики реінфекції у переривчастому режимі від 2-х місяців.

Висновки. Використання запропонованої діагностично-лікувальної системи спостереження дітей із ІСС сприятиме раціональній терапії та профілактиці повторних епізодів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, антибіотикорезистентність, система спостереження.

Optimization of the system of observation of children with urinary tract infection under the conditions of antibiotic resistance

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Algorithms for the diagnosis and treatment of urinary tract infections (UTIs) in children need to be revised and optimized according to current disease trends and new diagnostic capabilities.

The aim. To develop a modern diagnostic and treatment system for monitoring children with UTI at different stages of the disease.

Materials and methods. The study included 2754 children with ISS aged 0 to 18 years in the period 2009–2019. Among the patients were outpatients and hospital patients at different stages of UTI. The examination of all patients and the evaluation of the obtained data were carried out with the informed consent of children, their parents and in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights.

Results. We determined that patients with an outpatient plan of 12–18 years with suspected UTI (who do not have fever and other signs of systemic inflammatory reaction) should apply the tactics of delayed ABT based on the results of a negative dipstick test, the appointment of herbal medicine and the possibility of ABT for 3 day of observation if necessary. ABT of empirical choice in the treatment of uncomplicated ISS in children ≥ 3 years may be furazidin K (the level of resistance of Escherichia coli in 2019 — $8.0\% \pm 21.07$). The drug of choice in the treatment of pyelonephritis — ceftazidime (resistance at $14.3\% \pm 15.15$), in multidrug-resistant conditions and vital signs — ciprofloxacin (resistance — $11.0\% \pm 17.5$). Urivac multicomponent vaccine therapy is recommended for children ≥ 7 years of age with recurrent UTI. Uriclar phytocitrate should be included in the treatment of UTI on the background of mineral disorders in children from 6 years of age with subsequent administration of the drug to prevent reinfection in intermittent mode from 2 months.

Conclusions. The use of the proposed diagnostic and treatment system for monitoring children with UTI will contribute to the rational therapy and prevention of recurrent episodes.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: urinary tract infection, children, antibiotic resistance, surveillance system.

Оптимизация системы наблюдения детей с инфекцией мочевой системы в условиях антибиотикорезистентности

Т.В. Буднік

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

Алгоритми діагностики та лікування інфекції мочової системи (ІМС) у дітей нуждаются в перегляді та оптимізації згідно сучасних тенденцій захворювання та нових діагностичних можливостей.

Цель: розробити сучасну діагностично-лікувальну систему спостереження дітей з ІМС на різних етапах захворювання.

Матеріали і методи. В дослідженні були задіяні 2754 ребенка з ІМС в віці від 0 до 18 років у період 2009–2019 гг. Серед пацієнтів були больні амбулаторного та госпітального плану на різних стадіях захворювання ІМС. Обстеження всіх пацієнтів та оцінку отриманих даних проведено з інформованим згодою дітей, їхніх батьків та відповідно до Гельсінської декларації прав людини.

Результати. Встановлено, що до пацієнтів амбулаторного плану 12–18 років з підозрою на ІМС (не існують лихоманка та інших ознак системної запальної реакції) слід застосовувати тактику відтермінованого призначення антибактеріальної терапії (АБТ) за результатами негативного дипстик-тесту, призначенням фітотерапії та можливістю застосування АБТ на третю добу спостереження за необхідності. АБТ емпіричного вибору в лікуванні неускладненої ІМС у дітей ≥ 3 років може бути фуразидин К (рівень резистентності кишкової палички на 2019 р. — $8,0\% \pm 21,07$). Препаратом вибору в лікуванні пієлонефриту є цефтазидим (резистентність на рівні $14,3\% \pm 15,15$), при полірезистентних станах та за життєвими показаннями — ципрофлоксацин (резистентність — $11,0\% \pm 17,5$). Вакциноterapia полікомпонентним засобом Urivac рекомендується дітям ≥ 7 років із рекурентною ІМС. Фітоцитратний засіб Уриклар слід включати до терапії ІМС на тлі мінерального розладу дітям від 6-ти років із подальшим призначенням препарату з метою профілактики реінфекції у переривчастому режимі від 2-х місяців.

негативного дипстик-тесту, назначення фітотерапії та застосування АБТ на 3-й день спостереження при необхідності. АБТ емпіричного вибору в ліченні неосложненої ІМС у дітей ≥ 3 років може бути фуразидин К (рівень резистентності кишечної палички на 2019 р. — $8,0\% \pm 21,07$). Препаратом вибору в ліченні пієлонефриту — цефтазидим (резистентність на рівні $14,3\% \pm 15,15$), при полірезистентних станах і по життєвих показаннях — ципрофлоксацин (резистентність — $11,0\% \pm 17,5$). Вакциноterapia полікомпонентним засобом Urivas рекомендується дітям ≥ 7 років з рекуррентною ІМС. Фітоцитратний комплекс Урикар слід включати в терапію ІМС на фоні мінерального розладу дітям з 6-ти років і з наступним назначенням препарату в цілях профілактики реінфекції в прерывистому режимі від 2-х місяців.

Висновки. Використання запропонованої лікувально-діагностичної системи спостереження дітей з ІМС буде сприяти раціональній терапії та профілактиці повторних епізодів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, антибіотикорезистентність, система спостереження.

Вступ

У наш час інфекція сечової системи (ІСС) залишається не вирішеним клінічним питанням для більшості лікарів та пацієнтів [10,12]. Концепція ІСС змінюється з часом, тому потребують динамічного вивчення і перегляду більшості її аспектів [11,17]. Так, наприклад, доцільність антибактеріальної терапії (АБТ), адекватність вибору її режиму, класу препарату відповідно до локальної чутливості уропатогенів — це першочергові завдання у разі першого епізоду ІСС [6,8]. Та вже з другого епізоду інфекції треба чітко відокремити рецидив від реінфекції у пацієнта, швидко та максимально точно ідентифікувати збудника і його патогенні властивості, визначити або діагностувати фактори ризику повтору інфекції та прийняти відповідальне терапевтичне рішення відносно необхідності антибактеріального заходу [9,18].

У сучасних умовах повсюдної антибіотикорезистентності (АБР) актуальності набуває моніторинг селекції резистентних штамів серед пацієнтів із різними аспектами ІСС (стать, вік, регіон, характер перебігу, коморбідність та ін.) [13,15]. В умовах екологічного навантаження антибактеріальними засобами усіх сфер життєдіяльності людини відбувається швидке формування й розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів на Землі, що не тільки ускладнює вибір терапії запального захворювання, але й безпосередньо загрожує здоров'ю й життю людини [3,7,16].

Метою роботи стала розробка сучасної діагностично-лікувальної системи спостереження дітей із ІСС на різних етапах захворювання шляхом узагальнення результатів декількох власних клінічних досліджень (результати яких вже було висвітлено в попередніх статтях).

Матеріал і методи дослідження

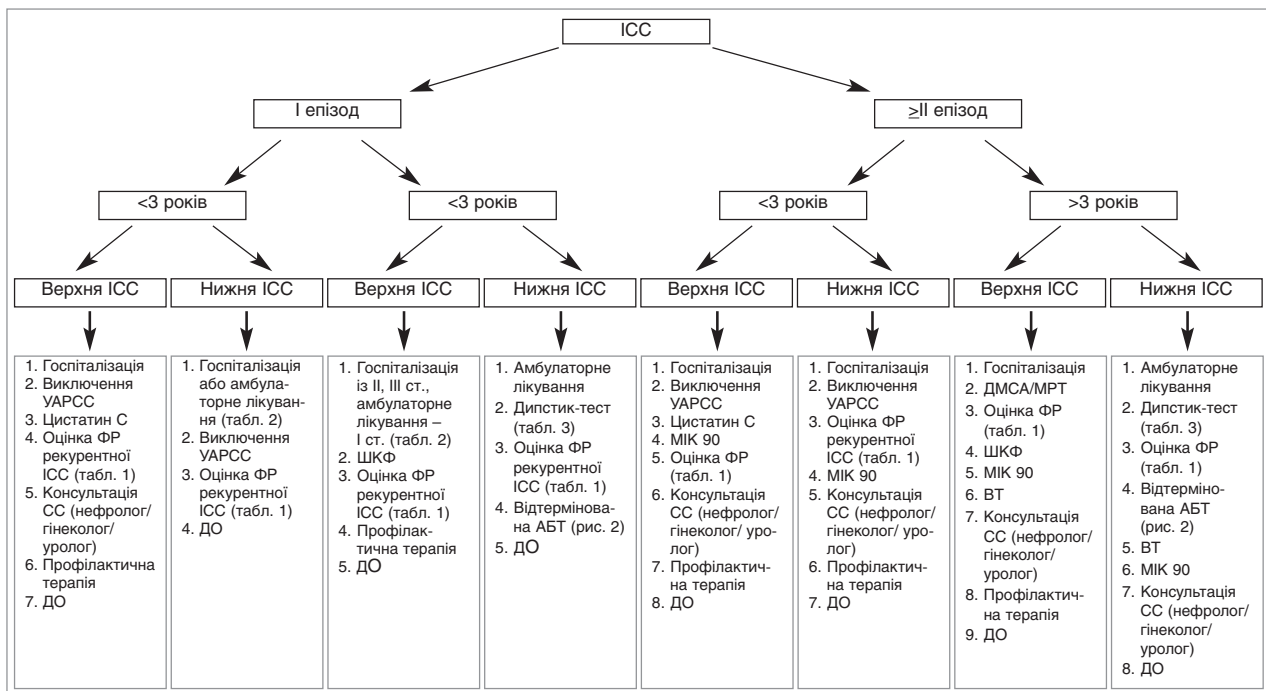
У роботі узагальнено багаторічний досвід спостереження і лікування ІСС у дітей. На підставі отриманих результатів розроблено діагностично-лікувальну систему спостереження дітей

з інфекцією сечової системи, а також рекомендації щодо лікування, профілактики та диспансерного спостереження хворих на ІСС [1–5].

До дослідження було взято дітей віком від 0 до 18 років, хворих на ІСС у період 2009–2019 рр. Загальна кількість пацієнтів склала 2754. Пацієнти, залучені до дослідження, знаходилися на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 та на амбулаторному спостереженні у результаті консультативного прийому у відділенні проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Обстеження всіх пацієнтів і оцінку отриманих даних проведено за інформованою згодою дітей, їхніх батьків й відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Верифікація діагнозів та застосована терапія проводилися в рамках уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом» та Британського протоколу NICE guidelines urinary tract infection, 2018 [15]. Деякі дані було отримано ретроспективно у результаті роботи з історіями хвороби пацієнтів у архіві лікарні.

Під час аналітико-математичної обробки бази даних були використані параметричні та непараметричні статистичні методи [14]. Задля оцінки характеру розподілу досліджуваних кількісних показників у генеральній сукупності та перевірки нульової гіпотези H_0 користувалися тестом Шапіро—Вілка W , якісних показників — тестом Пірсона χ^2 із поправкою Єйтса. Розрахунок абсолютних та відносних частот ймовірності виробляли методом відношення шансів (OR, RR) із зазначенням стандартної похибки (S). Спеціальним розділом дослідження був однофакторний та багатфакторний аналіз факторів ризику рекуррентної ІСС у дітей із розробкою множинної регресійної моделі індивідуального прогно-



Примітки: ФР – фактори ризику, УАРСС – уроджені аномалії розвитку сечової системи, ДО – диспансерний облік, СС – суміжні спеціалісти, ВТ – вакцинотерапія, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Рис. 1. Діагностично-лікувальна система спостереження дітей з інфекцією сечової системи

зу розвитку захворювання. Рандомізація хворих у групах порівняння відбувалася із використанням комп'ютерної програми генератора випадкових чисел ППП STATISTICA (парні числа відповідали одній групі, непарні – іншій). Математичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати дослідження та їх обговорення

Рекомендації щодо діагностики і лікування ІСС. Результатом аналізу та узагальнення набутих у ході виконаної нами роботи даних стала діагностично-лікувальна система спостереження за дітьми з ІСС на різних етапах захворювання (рис. 1). Як видно з рисунку, ми вважаємо клінічно важливим вже під час першого огляду пацієнта із підозрою на ІСС відповісти на питання: пацієнт має перший чи повторний епізод ІСС, його вікова категорія (<3 років чи >3 років), локалізація мікробно-запального процесу – верхні (чашково-мискова система) чи нижні відділи (сечовий міхур, уретра) урологічного тракту.

Надалі тактика та об'єм діагностично-лікувального втручання залежать від клінічної ситуації пацієнта (рис.1). Більшість дітей із другим та більше епізодом ІСС потребують докладного обстеження в умовах стаціонару, бажано профільного напрямку – нефрологічного або урологічного [10,15]. Обов'язковим для цих пацієнтів є виключення уродженої аномалії розвитку сечової системи (УАРСС) за даними мікційної цистоуретрографії або екскреторної урографії та інших факторів ризику (табл. 1), що сприяють рекурентному перебігу ІСС; ідентифікація мікробного збудника методом мас-спектрометрії MALDI-TOF та його чутливості методом МІК90, виключення урогенітального збудника методом ІФА; оцінка функції нирок шляхом калькуляції швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або визначення сироваткового рівня цистатину С; виключення нефросклерозу чи фіброзу паренхіми нирок у зв'язку з перенесеним пієлонефритом шляхом проведення реносцинтиграфії із 99 МТС – ДМСА або МРТ; консультації суміжних спеціалістів – нефролога, гінеколога, уролога та, за необхідності, лікарів інших спеціальностей [15].

За результатами проведеного багатофакторного аналізу нами було створено множинну регресійну модель персоніфікованого прогнозу

Таблиця 1

Фактори ризику рекурентного перебігу інфекції сечової системи у дітей за їх прогностичними коефіцієнтами в порядку спадання

Фактори першого ряду впливу		Другорядні фактори впливу			
X _n *		K**	X _n	K	
X2	Жіноча стать	11,9	X9	Наявність синехій/фімозу	1,9
X6	Уретерогідронефроз	10,9	X11	Запор або синдром подразненого кишечника	1,7
X7	Міхурово-сечовідний рефлюкс	8,3	X13	Антибактеріальна терапія в найближчі 3 місяці	1,6
X1	Вік <1 року	3,7	X12	Кристалурія, сольові утворення за даними УЗД	1,6
X14	Наявність резистентних урологічних штамів	2,3	X10	Відсутність дегельмінтизації за останні 6 міс.	1,3
			X8	Нейрогенний сечовий міхур, енурез	1,2

Примітка: *X_n – фактор ризику в множинній регресії; **K – коефіцієнт ризику (рази), що відповідає RR, RR – відносний ризик.

відносно розвитку ІСС та отримано діагностичні коефіцієнти досліджуваних факторів ризику [3]. За числовими значеннями цих коефіцієнтів фактори ризику було поділено на головні та другорядні (табл.1).

Рекомендації щодо профілактики і лікування рецидивів ІСС. Усі діти з повторною ІСС потребують профілактичної терапії, але антибіотикопрофілактику слід застосовувати лише за неефективності альтернативних заходів, через загрозу АБР та інших негативних наслідків [7,15,16]. До альтернативних заходів належать фітопрофілактика, фаготерапія, вакцинотерапія. У якості фітопрофілактики можливе застосування рослинного засобу із доведеним профілем безпеки та ефективності тривалістю в середньому 1–3 місяці [10,14].

Нами було доведено ефективність у профілактиці повторних епізодів ІСС, особливо на тлі мінерального розладу, застосування курсів фітоцитратного комплексу Уриklar у дітей від 6 років по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу. До складу препарату входять комбінація цитрату натрію, цитрату калію та фітокомпоненти: подрібнені стулки квасолі звичайної (*Faseolus vulgaris*), сухі екстракти листя берези пласколистої (*Betula platyphylla*), кореня петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum*), листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*), трави ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*). Діти віком 6–11 років отримували препарат внутрішньо по одній капсулі двічі на день після прийому їжі, віком 12–18 років – по одній капсулі тричі на день.

Режим застосування може бути тривалим, за необхідності до шести місяців, під контролем УЗД та показників транспорту солей. При стійкому досягненні рН сечі рівня 6,2–6,8 можлива зміна режиму прийому препарату із переходом на переривчастий: чергування 10 днів терапії і 10 днів перерви.

Нами було показано, що імовірність рецидиву ІСС у разі продовження застосування фіто-

цитрату Уриklar таким переривчастим курсом ще протягом двох місяців після основного курсу терапії склала OR=0,53±0,83 [0,085;3,3] із 95% ДІ, (p<0,05). В той час, як у пацієнтів без профілактичних циклів фітоцитрату імовірність рецидиву ІСС у найближчі два місяці дорівнювала OR=1,88±0,9 [0,302;11,73], тобто була у 3,5 рази вищою [4].

Безумовно перспективним методом лікування та профілактики рецидивної ІСС вважається вакцинотерапія. В іншому нашому дослідженні нами було доведено ефективність та безпеку застосування полікомпонентного вакцинного засобу Urivac у дітей від 7 років [2].

До складу препарату входять ліофілізовані штами уропатогенів, такі як *Ecsherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Препарат призначався за інструкцією, тривалість застосування визначалась індивідуально за клінічними показаннями від 3-х до 12-ти місяців.

За результатами цього дослідження було визначено, що вакцинотерапія призводить до відновлення чутливості резистентних штамів патогенів [2]. Причому імовірність відновлення чутливості після третього циклу лікування становила OR=1,87±1,13 [0,2;17,3] при ДІ 95% (p<0,05), після шостого циклу терапії – OR=4,5±1,32 [0,33;60,1], що в 2,4 рази вище за попередню. Максимально достовірно ефект відновлення чутливості штамів було підтверджено у пацієнтів після дев'ятого циклу терапії – 100% наших пацієнтів (p=0,008). Висока сила асоціації за критерієм Спірмена вказувала на залежність бактеріальної ефективності вакцинотерапії від терміну її застосування – ρ=-0,97, (p<0,05). Показано, що ризик реінфекції після трьох циклів вакцинотерапії у 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу АБТ.

Таблиця 2

Режим терапії пієлонефриту у дітей залежно від клініко-лабораторної активності захворювання

Ознака	Ступінь активності		
	I	II	III
Температура тіла	Нормальна чи субфебрильна	<38,5°C	> 38,5°C
Симптоми інтоксикації	Відсутні чи незначно виражені	Помірно виражені	Значно виражені
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	<10	11–14	≥15
ШОЕ, мм/год	<15	16–24	≥25
С-реактивний білок	-/+	++	+++/++++
Режим лікування	Амбулаторний	<3 років – стаціонарний >3 років – можливий амбулаторний, але краще стаціонарний	Стаціонарний

Нами встановлено, що контроль ефективності терапії слід проводити шляхом бактеріальної діагностики сечі методом MALDI-TOF та MIC90. У разі клінічної необхідності застосування вакцинного препарату можливо поєднувати з АБТ або фітотерапією.

У разі необхідності застосування саме антибіотикопрофілактики ІСС вибір препарату визначається за результатами культурального дослідження чутливості урологічних штамів пацієнта. Найчастіше призначається представник нітрофуранових, як наприклад фуразидин К, який має низьку поширеність резистентних штамів у дітей.

Діти із ІСС <3 років мають високий ризик УАРСС, особливо хлопчики із лихоманкою неясного генезу. Тому діти цієї вікової категорії, незалежно від номеру епізоду ІСС, повинні бути госпіталізовані, бажано в профільний стаціонар, для поглибленої діагностики та повноцінного лікування. Для оцінки функції нирок у дітей <3 років слід застосовувати саме визначення цистатину С як раннього маркера ушкодження нирок. Є клінічно виправданим проведення антибіотикопрофілактики ІСС у дітей із УАРСС за результатами індивідуальної чутливості збудників до антибіотиків у профдозі (1/3–1/4 добової дози) [11,12]. Режим застосування визначається індивідуально, частіше це інтермітуючий режим, також можливе застосування альтернативного або дублюючого режимів.

Діти >3 років з інфекцією верхніх відділів сечової системи (а найчастіше це пієлонефрит) І ст. активності захворювання (табл. 2), можуть проходити курс лікування амбулаторно з емпіричним призначенням АБТ відповідно до локальної чутливості.

Результати проведеного нами епідеміологічного дослідження з вивчення АБР серед дітей – мешканців м. Київ та Київського регіону, хворих на ІСС, показали наступне [1].

До ампіциліну та амоксициліну виявлено однаково низький рівень чутливості кишкової палички – 3,5%±32,14 (9/252), тому ці препарати не можуть бути емпіричним вибором у лікуванні ІСС. Цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки лише кожна друга дитина підтвердила чутливість до нього, – 53,6% ±5,76 (135/252).

До цефтазидиму та ципрофлоксацину показано відносно високий рівень чутливості – 77,4%±3,34 (195/252) і 83% ±2,81 (209/252) відповідно та водночас відмічено швидко зростаючу резистентність (у два рази > за останні п'ять років). До фуразидину К показано високий рівень чутливості – 85,7%±2,53 (216/252), найменший рівень загальної резистентності – 14,3%±15,15 (36/252) та повільні темпи її формування.

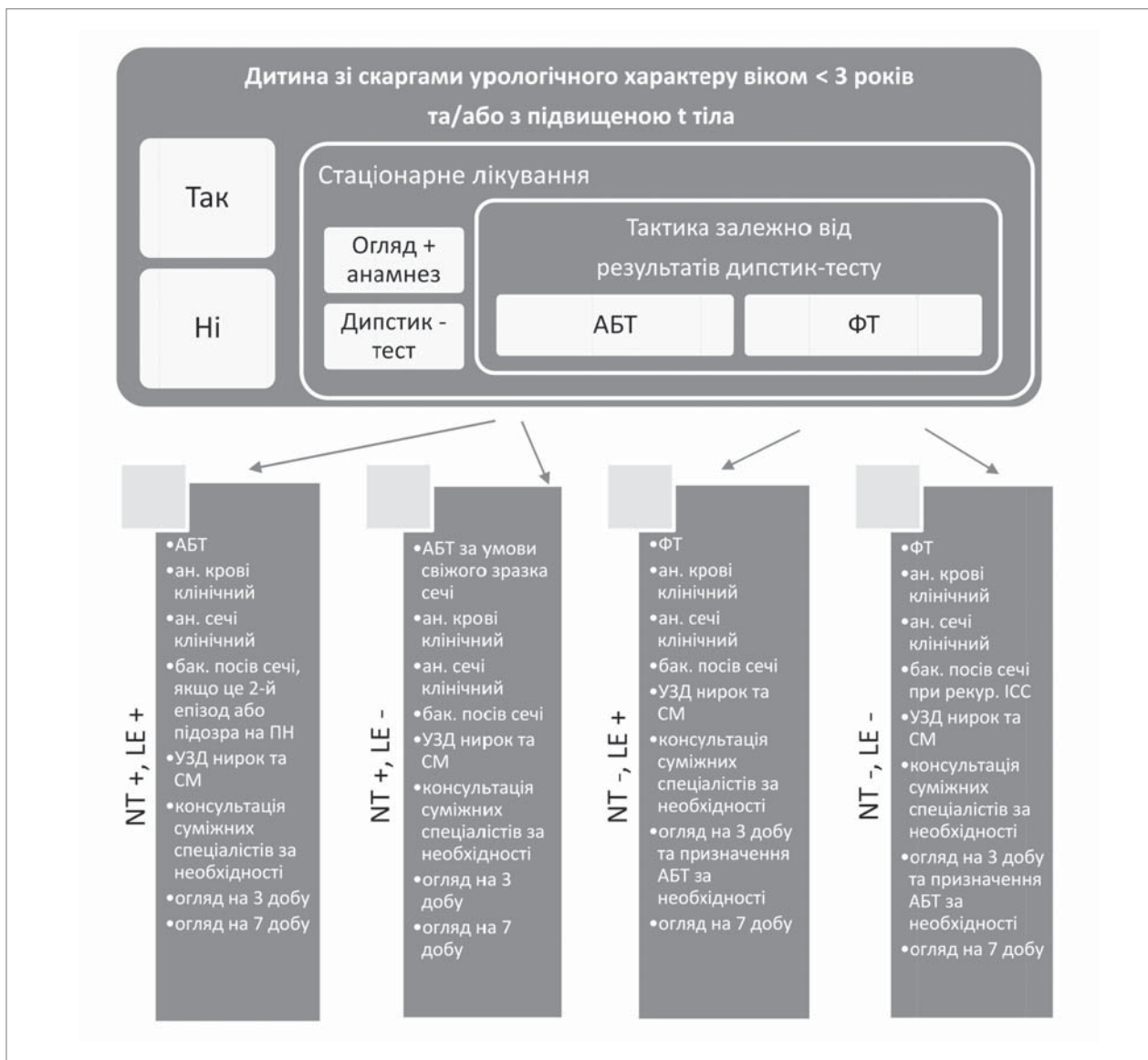
Діти з активністю пієлонефриту II ст. можуть бути проліковані амбулаторно за умови можливості виконання призначеного режиму та об'єму терапії в повному обсязі, під контролем стану дільничним педіатром або дитячим нефрологом [15]. Якщо через 48 годин позитивна динаміка відсутня, то приймається рішення про госпіталізацію пацієнта із долученням інфузійної терапії та парентеральним введенням АБТ. Усі діти з III ст. активності пієлонефриту повинні отримувати терапію лише в стаціонарних умовах із застосуванням ступінчастої АБТ [7,15]. У дітей з пієлонефритом є обов'язковою оцінка функції нирок шляхом калькуляції ШКФ за формулою Шварца або

Таблиця 3

Вибір терапевтичної тактики залежно від результату дипстик-тесту

Дипстик-тест	Діагноз	АБТ
NT «+», LE «+»	Можливо ІСС	Так
NT «+», LE «-»	Імовірно ІСС	Так
NT «-», LE «+»	Може ІСС або може не ІСС	Так* або Ні
NT «-», LE «-»	Не ІСС	Ні

Примітки. АБТ – антибактеріальна терапія, NT – нітрит-тест, LE – лейкоцитарна естераза; * – АБТ при виразних клінічних проявах захворювання та/або бактеріурії.



Примітки: NT – нітрит-тест, LE – лейкоцитарна естераза, АБТ – антибактеріальна терапія, ФТ – фітотерапія, СМ – сечовий міхур, ПН – пієлонефрит, ІСС – інфекція сечової системи, УЗД – ультразвукове дослідження.

Рис. 2. Тактика відтермінованого призначення АБТ дитині з урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

визначення сироваткового цистатину С. Також після перенесеного пієлонефриту, особливо якщо це вже не перший епізод, важливою є діагностика нефросклерозу через шість місяців після загострення шляхом проведення радіоізотопної діагностики – *Tc99m-DMSA*-сканування [15].

У дітей >3 років з інфекцією нижнього відділу урологічного тракту на амбулаторному етапі необхідно проводити скринінговий аналіз свіжого зразка сечі шляхом дипстик-тесту (табл. 3).

У разі позитивного нітрит-тесту слід призначати АБТ за даними локальної чутливості, у разі негативного результату нітрит-тесту слід застосовувати тактику відтермінованого призначення АБТ під прикриттям фітотерапії

(рис. 2), ефективність та безпеку якої нами було опрацьовано і статистично доведено [5].

За критерій ефективності лікування циститу слід вважати ліквідацію клінічних проявів на 2–3 добу терапії, нормалізацію аналізів сечі – на 3–4 добу. Критеріями ефективності терапії пієлонефриту є покращання клінічного стану на 2–3 добу, нормалізація аналізів сечі на 4–5 добу, відсутність бактеріурії на 3–4 добу [11,19].

Рекомендації щодо диспансерного спостереження дітей із ІСС. Важливим етапом спостереження дітей, що перенесли ІСС, є диспансерний облік (ДО), згідно з яким після досягнення ремісії ІСС хворий обстежується в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету)

щорічно. Амбулаторно оглядається педіатром 1–2 рази на місяць у перший рік та надалі щоквартально (за можливості, нефрологом не рідше одного разу на шість місяців) [15,20].

Під час огляду слід звертати увагу на загальний стан і фізичний розвиток дитини, адекватність питного режиму, наявність сечового синдрому, артеріальний тиск, функціональний стан нирок, дотримання рекомендацій стаціонару та відсутність побічних ефектів від терапії, регулярність обстеження у отоларинголога, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано один раз на шість місяців), профілактику небажаних статевих контактів підлітків.

Слід приділяти увагу усуненню чинників, що можуть стати причиною погіршення стану (хронічні вогнища інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження). За необхідності лікування інфекцій, соматичної патології, слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів. Інформувати батьків та дитину, що проста гігієна, наприклад, протирання у дівчаток промежини у напрямку спереду назад, може сприяти уникненню потрапляння бактерій в отвір уретри; що режим спороження сечового міхура дитини повинен становити кожні 2–3 години, а для запобігання функціональної дисфункції сечового міхура та кишечника важливим є уникнення запорів.

Можливим профілактичним заходом може бути проходження загальнозміцнюючого курсу в умовах місцевого нефрологічного санаторію в період ремісії захворювання.

Планову вакцинацію слід проводити за графіком профілактичних щеплень, але не раніше, ніж через місяць від початку ремісії, з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові

клінічний та біохімічний, аналіз сечі) у деяких випадках – в умовах стаціонару. Реакція Манту проводиться за графіком. Збереження стійкої ремісії протягом одного року після перенесеного циститу, трьох років після епізоду гострого пієлонефриту і п'яти років після останнього загострення хронічного пієлонефриту (при виключенні рубцювання за результатами ДМСА) дозволяє констатувати одужання.

Проведена вибіркова апробація на групі навчання (n=104) довела клініко-лабораторну ефективність і безпеку розробленої лікувально-діагностичної системи спостереження дітей із ІСС в умовах АБР у 100% випадках.

Висновки

Використання запропонованої та опрацьованої нами діагностично-лікувальної системи спостереження дітей, хворих на ІСС, дозволить отримати контроль над ефективністю лікування та профілактики зазначеного захворювання. Сприятиме зменшенню кількості рецидивних епізодів ІСС, резистентних станів і АБР у соціумі, як і пов'язаних з ними економічних збитків, покращить прогноз та якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів не заявлений.

Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання 2019–2023 рр., 0119U101718.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Budnik TV, Kvashnina LV, Shpyt MD, Rudyk YuYu, Androsov VO. (2020). The empirical purpose of antibacterial treatment of urinary tract infection in children: argumentation of choice and prognosis of antibiotic resistance risk. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(81): 70–75. [Буднік ТВ, Квашніна ЛВ, Шпит МД та ін. (2020). Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору та прогноз ризику антибіотикорезистентності. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*.1(81): 70–75]. doi 10.15574/PP.2020.81.70
2. Budnik TV, Kvashnina LV. (2020). Influence of vaccine therapy on clinical and laboratory parameters in patients with recurrent urinary tract infection. *Medicni perspektivi*. 25(1): 109–115. [Буднік ТВ, Квашніна ЛВ. (2020). Вплив вакцинотерапії на клініко-лабораторні показники у пацієнтів із рекурентною інфекцією сечової системи. *Медичні перспективи*. 25(1): 109–115]. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200409>
3. Budnik TV, Kvashnina LV. (2020). Kompleksnyi analiz okremykh faktoriv ryzyku v formuvanni rekurentnoho perebihu infektsii sechovoi systemy u ditei. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*.2: 32–37. [Буднік ТВ, Квашніна ЛВ. (2020). Комплексний аналіз окремих факторів ризику в формуванні рекурентного перебігу інфекції сечової системи у дітей. *Запорізький медичний журнал*.2: 32–37].
4. Budnik TV, Kvashnina LV. (2020). Perspektivy korektsii mineralnoho dyzmetabolizmu v ditei iz rekurentnym perebihom infektsii sechovoi systemy. *Svit medytsyny ta biolohii*.3: 42–48. [Буднік ТВ, Квашніна ЛВ. (2020). Перспективи корекції мінерального дизметаболізму в дітей із рекурентним перебігом інфекції сечової системи. *Світ медицини та біології*.3: 42–48].
5. Budnik TV. (2020). Sposib stratyfikatsii patsiienta iz pidozroiu na infektsii sechovoi systemy dlia zastosuvannia antybakterialnoho rezhymu. *Simeina medytsyna*. 1: 53–59. [Буднік ТВ. (2020). Спосіб стратифікації

- пацієнта із підозрою на інфекцію сечової системи для застосування антибактеріального режиму. Сімейна медицина.1: 53–59].
6. Ana L Flores-Mireles, Jennifer N Walker, Michael Caparon, Scott J Hultgren. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*.13: 269–284. doi:10.1038/nrmicro3432
 7. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill. 2014. 20 p.
 8. Baligyan E, Burke M. (2018). Urinary tract infections in children. *Pediatr. Rev.* 39(1): 3–12.
 9. Clark SJ, Kennedy VA, Shortliff LD. (2010). Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol. Clin. North Am.* 37(2): 229–241. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940
 10. Copp HL, Schmidt B. (2015). Work up of pediatric urinary tract infection. *Urology Clinika North America*.42: 519–526. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.011
 11. Foxman B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.*28(1): 1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
 12. Jackson EC. (2015, April). Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. *Pediatrics in Review*. 36(4): 153–166. doi: 10.1542/pir.36–4–153
 13. Leung AK. (2011). Urinary tract infection. Common problems in outpatient pediatrics: specific clinical problems. 1. New York: Nova Science Publishers. Inc: 173–181. doi.org/10.2174/1872213X13666181228154940
 14. Martin Bland. (2015). An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition: 464 p. ISBN 978-0-19-958992-0.
 15. NICE Resource impact report: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (CG54). National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
 16. Robinson JL, Le Saux N. (2016). Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*14(9): 809–816. doi: 10.1080/14787210.2016.1206816.130
 17. Schlager TA. (2016). Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol. Spectr.*4(5). doi: 10.1128/microbiolspec
 18. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R et al. (2016, Sep. 1). Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr.* 170(9): 848–54. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1181
 19. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, Naber K et al. (2014). Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol.* 32: 791–801. doi: 10.1007/s00345-013-1154-8.
 20. Ventola CL. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther.*40: 277–283.

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — к.мед.н, доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>
Стаття надійшла до редакції 11.03.2019 р.; прийнята до друку 19.04.2020 р.

2nd World Pediatrics Conference

August 24–25, 2020 Webinar

Current evolution of latest theories and therapies to save a child

We welcome all the participants from all over the world to attend «**World Pediatrics Conference**» during **August 24–25, 2020 in Prague, Czech Republic** Theme: **Current evolution of latest theories and therapies to save a child** which includes prompt keynote presentations, Oral talks, Poster presentations, and Exhibitions.

World Pediatrics 2020 is to gathering people in academia and society interested in Pediatrics, Child Healthcare to share the latest trends and important issues relevant to our field/subject area.

World Pediatrics 2020 will focus on the latest and exciting innovations in all areas of research, offering a unique opportunity for Pediatricians, Nurses and other Healthcare Professionals across the globe to meet, network, and perceive new scientific interventions. The concept of this Congress and program was developed for Pediatricians, Nurses and Healthcare Professionals working in Primary and Secondary Care, as well as for specialists in the diverse areas of Pediatrics, Nurse Practitioners, Pediatric Surgeons, Family Medicine Doctors, General Practitioners, Researchers, and Policy Makers.

We also welcome the participation of Presidents, CEO's, Delegates and industry executives from Pharma and Healthcare sectors making the congress a perfect platform to network, share views and knowledge through interactive keynote, plenary, poster and B2B discussions.

Why attend?

World Pediatrics 2020 is an international platform for presenting research about diagnosis, prevention and management and exchanging ideas about it and thus, contributes to the dissemination of knowledge in Pediatrics and child health for the benefit of both the academic and business.

The organizing committee of this Pediatric meeting is gearing up for an exciting and informative conference program including plenary lectures, symposia, workshops on a variety of topics, poster presentations and various programs for participants from all over the world. We invite you to join us at World Pediatric Conference, where you will be sure to have a meaningful experience with scholars from all around the world. All members of the World Pediatric Conferences, organizing committee look forward to meeting you in Prague, Czech Republic.

More information: <https://worldpediatrics.pediatricsconferences.com/>

УДК 616.24-053.2/5:612.82+612.7:615.832.3

Д.В. Усенко, М.Л. Аряєв, І.М. Шевченко

Особенности изменений витальных показателей у детей разных возрастных групп с внебольничной пневмонией под влиянием высокочастотной осцилляции грудной клетки

Одеський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):17-22; doi 10.15574/SP.2020.107.17

For citation: Usenko DV, Aryayev ML, Shevchenko IM. (2020). Peculiarities of changes in vital signs in children of different age groups with community-acquired pneumonia under the influence of high-frequency chest wall oscillation. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 17-22. doi 10.15574/SP.2020.107.17

Высокочастотная осцилляция грудной клетки (ВЧОГК) — современный бронходренажный метод, механизм дѣи якого спрямований на покращення функції зовнішнього дихання та відновлення газообміну в легенях у дітей.

Мета: вивчити особливості змін витальних показників у дітей різних вікових груп з позалікарняною пневмонією (ПП) під впливом ВЧОГК.

Матеріали і методи. Динаміку витальних показників оцінювали у 107 дітей віком від 6 до 17 років (середній вік — 11,73±0,53 року) з гострим та неускладненим перебігом ПП середнього ступеня важкості. Основну групу (ОГ) склали 55 дітей, яким призначалася базисна терапія (БТ) у поєднанні з процедурою осциляції; контрольну групу (КГ) склали 52 дитини, які отримували лише БТ.

Результати. Нормалізація температури тіла спостерігалася в обох групах. Встановлено, що застосування процедур осциляції позитивно впливає на систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, не порушуючи гемодинаміку. Зафіксовано достовірне відновлення частоти дихання (ЧД) у дітей ОГ з 22,43±0,43 (95% ДІ 11,05–32,95) до 18,29±0,29 (95% ДІ 7,85–28,15), а також покращення ЧД у дітей КГ з 22,3±0,53 (95% ДІ 11,56–34,44) до 19,21±0,23 (95% ДІ 8,34–29,66). Оцінюючи SpO₂ важливо відмітити достовірний приріст у дітей ОГ порівняно з КГ — на 4,72% і 2,34% відповідно.

Висновки. Висока ефективність ВЧОГК у лікуванні ПП у дітей підтверджується достовірною динамікою витальних показників, зокрема приріст сатурації крові, свідчить про відновлення функціонування респіраторного тракту.

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

На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: пневмонія, діти, витальні показники, сатурація кисню, высокочастотна осциляція грудної клітки.

Peculiarities of changes in vital signs in children of different age groups with community-acquired pneumonia under the influence of high-frequency chest wall oscillation

D.V. Usenko, M.L. Aryayev, I.M. Shevchenko

Odesa National Medical University, Ukraine

High-frequency chest wall oscillation (HFCWO) is a modern bronchodrainage method whose mechanism of action is aimed at improving the function of external respiration and restoring gas exchange in the lungs in children.

Objective. To study the peculiarities of changes in vital indicators in children of different age groups with community-acquired pneumonia (CAP) under the influence of high-frequency chest oscillations.

Materials and methods. The dynamics of the vital signs were evaluated for 107 children aged 6 to 17 years with acute and uncomplicated course of CAP, medium severity, average age — 11.73±0.53 years. The children were divided into the main group (MG) — 55 children who were assigned basic therapy (BT) with additional oscillation procedures and the control group (CG) — 52 children who received and only BT.

Results. We noticed a normalization of body temperature in both groups, comparing the vital signs. Using the oscillation procedures has a positive effect on systolic and diastolic arterial vise and heart rate without disrupting hemodynamics. There was a reliable recovery of in children with systolic and diastolic arterial vise from 22.43±0.43 (95% CI 11.05–32.95) to 18.29±0.29 (95% CI 7.85–28.15), and improvement of RR in children with CG from 22.3±0.53 (95% CI 11.56–34.44) to 19.21±0.23 (95% CI 8.34–29.66). It's important to note a significant increase of SpO₂ — 4.72% in MG compared to the CG of 2.34%, respectively.

Conclusions. The high efficiency of HFCWO in the treatment of MG's children with CAP is confirmed by the reliable dynamics of vital signs, in particular, the increase of blood saturation indicates the restoration of the functioning of the respiratory tract.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: pneumonia, children, vital signs, oxygen saturation, high-frequency chest wall oscillation.

Особенности изменений витальных показателей у детей разных возрастных групп с внебольничной пневмонией под влиянием высокочастотной осцилляции грудной клетки

Д.В. Усенко, Н.Л. Аряєв, І.М. Шевченко

Одеський національний медичний університет, Україна

Высокочастотная осцилляция грудной клетки (ВЧОГК) — современный бронходренажный метод, механизм действия которого направлен на улучшение функции внешнего дыхания и восстановления газообмена в легких у детей.

Цель: изучить особенности изменений витальных показателей у детей разных возрастных групп с внебольничной пневмонией (ВП) под влиянием ВЧОГК.

Материалы и методы. Динамику витальных показателей оценивали у 107 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — $11,73 \pm 0,53$ лет) с острым и неосложненным течением ВП средней степени важности. Основную группу (ОГ) составили 55 детей, которым в дополнение к базисной терапии (БТ) назначали процедуру осцилляции, контрольную группу (КГ) составили 52 ребенка, получавшие только БТ.

Результаты. Нормализация температуры тела наблюдалась в обеих группах. Отмечено, что применение процедур осцилляции положительно влияет на систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, не нарушая гемодинамику. Зафиксировано достоверное восстановление частоты дыхания (ЧД) у детей ОГ с $22,43 \pm 0,43$ (95% ДИ 11,05–32,95) до $18,29 \pm 0,29$ (95% ДИ 7,85–28,15), а также улучшение ЧД у детей КГ с $22,3 \pm 0,53$ (95% ДИ 11,56–34,44) до $19,21 \pm 0,23$ (95% ДИ 8,34–29,66). Оценивая SpO₂ важно отметить достоверный прирост у детей ОГ по сравнению с КГ — на 4,72% и 2,34% соответственно.

Выводы. Высокая эффективность ВЧОГК в лечении ВП у детей подтверждается достоверной динамикой витальных показателей, в частности прирост сатурации крови, свидетельствует о возобновлении функционирования респираторного тракта.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пневмония, дети, витальные показатели, сатурация кислорода, высокочастотная осцилляция грудной клетки.

Вступ

Однією з поширених нозологій бронхолегеневої системи, що зустрічається серед дитячої популяції, є пневмонія [1]. Оскільки пневмонія пов'язана зі значною захворюваністю та смертністю, важливо правильно поставити діагноз, правильно визначити ускладнення та належне лікування дитини [2]. За підрахунками дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), пневмонія щорічно вбиває 3 млн дітей у всьому світі [4].

За даними літератури, однією з ланок патогенезу пневмонії є дихальна недостатність (ДН), за якої легені не здатні забезпечувати підтримання нормального газового складу артеріальної крові, що призводить до порушення функціонування апарату зовнішнього дихання та зниження функціональних можливостей організму [7,12]. Серед дітей з позалікарняною пневмонією (ПП), гіпоксемія внаслідок ДН є загальною та головною ознакою, яка прогнозує смертність і є маркером важкості захворювання [6,9].

Основною метою сучасних методів моніторингу витальних показників є найбільш повне функціональне відображення змін у легенях і формування функціонального діагнозу, що дозволяє, поряд з клінічним, більш глибоко оцінити стан хворого і проведеному терапію [10,11].

Серед сучасних методів поліпшення функції зовнішнього дихання та відновлення газообміну в легенях у дітей з ПП є високочастотна осциляція грудної клітки — ВЧОГК (англ. high-frequency chest wall oscillation — HFCWO). Це сучасний метод дренажу бронхіального дерева із застосуванням системи очищення дихальних шляхів The Vest Airway Clearance System на основі вібраційно-компресійного впливу апарату The Vest на респираторну систему [5,8,13].

Мета роботи: вивчити особливості змін витальних показників у дітей різних вікових груп із ПП під впливом ВЧОГК.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням на базі пульмонологічного відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні перебували 107 дітей із гострим та неускладненим перебігом ПП середнього ступеня важкості. Середній вік дітей склав $11,73 \pm 0,53$ року (від 6 до 17 років). Хлопчиків було 58 ($54,21 \pm 7,6\%$), дівчаток — 49 ($45,79 \pm 6,8\%$). Середній термін надходження до стаціонару після маніфестації перших симптомів захворювання — $3,64 \pm 0,48$ дня.

З метою оцінки витальних показників усі обстежені діти були розподілені на дві групи. Основну групу (ОГ) склали 55 дітей (30 хлопчиків і 25 дівчаток), яким призначалася базисна терапія (БТ) [3] у комбінації з процедурою осциляції за допомогою високотехнологічного апарату The Vest, модель 105, компанії Hill-Rom (США). Процедури осциляції проводили пацієнту, що знаходився у положенні сидячи, із використанням пневматичного жилета, який одягався на грудну клітку та з'єднувався з генератором пневмоімпульсів. За рахунок неінвазивного впливу методу ВЧОГК лікувальний ефект досягався на основі виникнення високочастотних і малоамплітудних коливань бронхіальної стінки. Процедури ВЧОГК проводили з урахуванням віку дітей та типу конституції. На основі вищезазначених критеріїв призначали 2-етапні режими ВЧОГК: на першому етапі застосовувалось більше значення частоти осциляції та менша величина тиску порівняно з другим. Наступні процедури виконували за принципом «step-by-step» зі збільшенням параметрів осциляції — частоти осциляції, тиску та тривалості.

Контрольну групу (КГ) склали 52 дитини (25 хлопчиків і 27 дівчаток), які отримували лише БТ (табл. 1).

Основні витальні показники перебігу пневмонії оцінювали на 1-й, 5-й та 10-дні лікування. Серед основних показників виділили наступні:

Таблиця 1

Характеристика дітей		
Показник	Основна група (n=55)	Контрольна група (n=52)
Вікові групи		
Дошкільний вік, n (%)	8 (14,55)	6 (11,54)
Препубертатний вік, n (%)	15 (27,27)	25 (48,08)
Пубертатний вік, n (%)	32 (58,18)	21 (40,38)
Середній вік, роки (M±m)	12,12±0,52	11,33±0,55
Стать: чоловіча/жіноча, n	30/25	25/27
Тип конституції, астеничний/нормостенічний, n (%)	16 (29,09)/39 (70,91)	13 (25,0)/39 (75,0)
Режими ВЧОГК:		Метод ВЧОГК не застосовувався.
режим 1, n (%)	3 (37,50)	
режим 2, n (%)	5 (62,50)	
режим 3, n (%)	5 (33,33)	
режим 4, n (%)	10 (66,67)	
режим 5, n (%)	14 (43,75)	
режим 6, n (%)	18 (56,25)	

Таблиця 2

Динаміка вітальних показників у дітей основної групи			
Показник, M±m, 95% ДІ	День лікування		
	1-й	5-й	10-й
Аксиллярна температура тіла, °C	36,99±0,09 (95% ДІ 24,23–49,75)	36,61±0,03 (95% ДІ 23,88–49,34)	36,54±0,02 (95% ДІ 23,81–49,27)
САТ, мм рт. ст.	107,29±3,03 (95% ДІ — 1,65–3,79)	107,90±2,60 (95% ДІ — 1,65–3,81)	108,86±2,62 (95% ДІ — 1,65–3,83)
ДАТ, мм рт. ст.	66,0±1,69 (95% ДІ 53,48–78,52)	67,76±1,75 (95% ДІ 55,41–80,11)	67,85±1,47 (95% ДІ 55,52–80,20)
ЧСС, уд./хв.	87,0±1,93 (95% ДІ 78,11–95,89)	86,19±1,85 (95% ДІ 76,83–95,17)	84,31±3,50 (95% ДІ 74,7–93,92)

аксиллярну температуру тіла, систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД) та ступінь насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (SpO₂). Для моніторингу сатурації кисню використовували неінвазивну трансмісійну пульсоксиметрію, застосовуючи напалечний пульсоксиметр серії YX 300, Neaso Ltd (Велика Британія).

Виразність вищевказаних критеріїв представляли у вигляді середньої арифметичної величини (M) і стандартної помилки (m) із використанням Microsoft Excel 2010, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Статистично значущими

вважалися показники при p<0,05. Порівняльний аналіз між групами виконувався на основі дисперсійного аналізу (ANOVA).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

У дітей на 3–4-й день після госпіталізації в стаціонар (перший день обстеження) зафіксована лихоманка (5,79% випадків – фебрильна, у 59,21% – субфебрильна), тахіпное – у 87,36% випадків. В обох групах спостерігалось значне

Таблиця 3

Динаміка частоти дихання у дітей основної групи			
Показник, M±m, 95% ДІ	День лікування		
	1-й	5-й	10-й
ЧД/хв.	22,43±0,43 (95% ДІ 11,05–32,95)	19,33±0,42 (95% ДІ 8,63–29,37)	18,29±0,29* (95% ДІ 7,85–28,15)

Примітка: * – достовірна різниця показника у 1-й та 10-й дні комплексного лікування (p<0,05).

Таблиця 4

Динаміка сатурації кисню у дітей основної групи			
Показник, M±m, 95% ДІ	День лікування		
	1-й	5-й	10-й
SpO ₂ , %	93,48±0,25 (95% ДІ 86,96–100,0)	96,38±0,21 (95% ДІ 91,44–101,32)	98,20±0,15* (95% ДІ 94,30–101,69)

Примітка: * – достовірна різниця показника в 1-й та 10-й дні комплексного лікування (p<0,05).

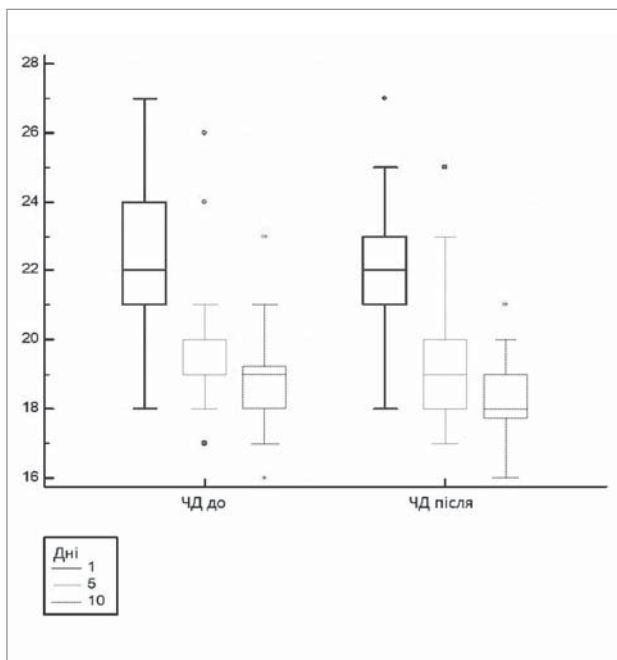


Рис. 1. Динаміка частоти дихання у дітей основної групи упродовж 10-денного комплексного лікування

покращання загального стану дітей на п'ятий день терапії, що підтверджується нормалізацією температури тіла.

У результаті 10-денної комплексної терапії із застосуванням процедур ВЧОГК у дітей ОГ відмічено відновлення вітальних показників, зокрема аксиллярної температури тіла з $36,99 \pm 0,09$ (95% ДІ 24,23–49,75) до $36,54 \pm 0,02$ (95% ДІ 23,81–49,27). Щодо АТ у дітей ОГ не зафіксовано жодних достовірних відмінностей між показниками в 1-й, 5-й та 10-й дні лікування: САТ — з $107,29 \pm 3,03$ (95% ДІ –1,65–3,79) до $108,86 \pm 2,62$ (95% ДІ –1,65–3,83), ДАТ — з $66,0 \pm 1,69$ (95% ДІ 53,48–78,52) до $67,85 \pm 1,47$

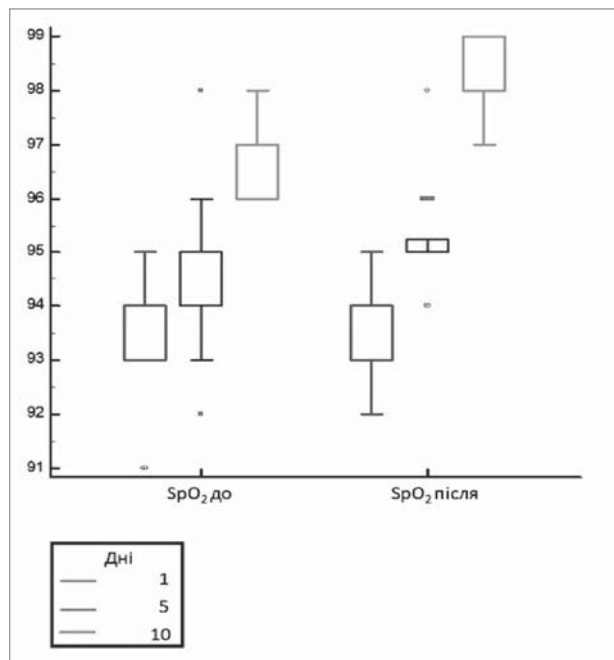


Рис. 2. Динаміка приросту сатурації кисню у дітей основної групи упродовж 10-денного комплексного лікування

(95% ДІ 55,52–80,20). Щодо ЧСС відзначено зміни з $87,0 \pm 1,93$ (95% ДІ 78,11–95,89) до $84,31 \pm 3,50$ (95% ДІ 74,7–93,92) (табл. 2).

Аналізуючи ЧД у дітей ОГ на основі методу дисперсійного аналізу після проведення комплексної терапії упродовж 10-ти днів із застосуванням процедури осциляції, зафіксовано відновлення даного показника з $22,43 \pm 0,43$ (95% ДІ 11,05–32,95) до $18,29 \pm 0,29$ (95% ДІ 7,85–28,15), $p < 0,05$ (табл. 3, рис. 1).

Показник рівня насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем, що аналізувався методом дисперсійного аналізу, після прове-

Таблиця 5

Динаміка вітальних показників у дітей контрольної групи

Показник, $M \pm m$, 95% ДІ	День лікування		
	1-й	5-й	10-й
Аксиллярна температура тіла, °С	$36,7 \pm 0,06$ (95% ДІ 23,60–49,80)	$36,6 \pm 0,03$ (95% ДІ 23,51–49,69)	$36,54 \pm 0,02$ (95% ДІ 23,45–49,63)
САТ, мм рт. ст.	$113,15 \pm 2,42$ (95% ДІ 1,74–4,0)	$113,8 \pm 2,73$ (95% ДІ 1,74–4,0)	$112,5 \pm 2,20$ (95% ДІ 1,74–4,0)
ДАТ, мм рт. ст.	$75,15 \pm 1,81$ (95% ДІ 62,83–86,47)	$74,1 \pm 2,09$ (95% ДІ 62,08–85,92)	$74,65 \pm 1,99$ (95% ДІ 62,83–86,47)
ЧСС, уд./хв.	$87,5 \pm 1,76$ (95% ДІ 78,51–96,49)	$85,26 \pm 1,64$ (95% ДІ 75,62–94,90)	$84,0 \pm 1,88$ (95% ДІ 74,04–93,96)

Таблиця 6

Динаміка частоти дихання у дітей контрольної групи

Показник, $M \pm m$, 95% ДІ	День лікування		
	1-й	5-й	10-й
ЧД/хв.	$22,3 \pm 0,53$ (95% ДІ 11,56–34,44)	$19,8 \pm 0,27$ (95% ДІ 8,97–30,63)	$19,21 \pm 0,23$ (95% ДІ 8,34–29,66)

Таблиця 7

Динаміка сатурації кисню у дітей контрольної групи

Показник, $M \pm m$, 95% ДІ	День лікування		
	1-й	5-й	10-й
SpO ₂ , %	$93,66 \pm 0,23$ (95% ДІ 87,04–100,28)	$95,25 \pm 0,16$ (95% ДІ 89,08–100,92)	$96,0 \pm 0,18$ (95% ДІ 90,67–101,33)

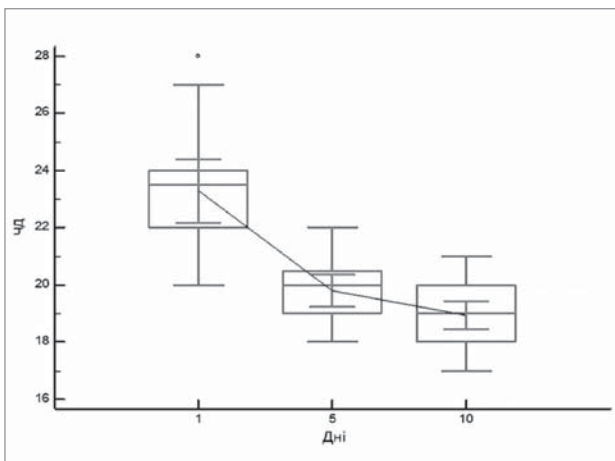


Рис. 3. Динаміка частоти дихання у дітей контрольної групи упродовж 10-денної базисної терапії

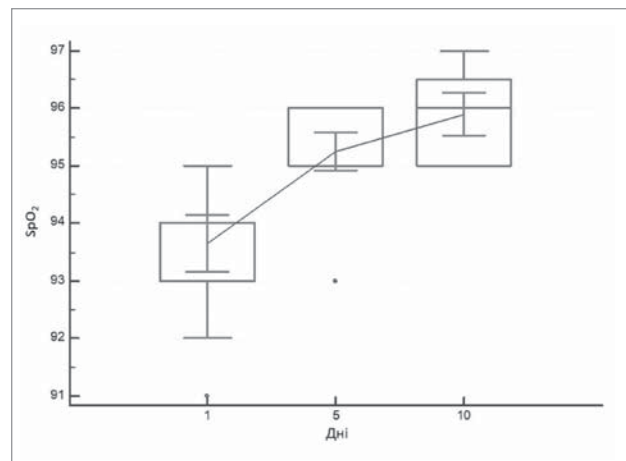


Рис. 4. Динаміка сатурації кисню у дітей контрольної групи упродовж 10-денної базисної терапії

Зміни вітальних показників у дітей з позалікарняною пневмонією

Таблиця 8

Група	Вітальні показники, %					
	t	САТ	ДАТ	ЧСС	ЧД	SpO ₂
ОГ	↓ 0,45	↑ 1,57	↑ 1,85	↓ 2,69	↓ 4,14	↑ 4,72
КГ	↓ 0,16	↑ 0,65	↑ 0,5	↓ 3,50	↓ 3,09	↑ 2,34

дення комплексного лікування із застосуванням апарату Vest упродовж 10-ти днів (діти ОГ) достовірно збільшився з $93,48 \pm 0,25$ (95% ДІ 86,96–100,0) до $98,20 \pm 0,15$ (95% ДІ 94,30–101,69), $p < 0,05$ (табл. 4, рис. 2).

У дітей КГ після проведення базисної терапії упродовж 10-ти днів зафіксована нормалізація вітальних показників, зокрема аксильної температури тіла знизилася з $36,70 \pm 0,06$ (95% ДІ 23,60–49,80) до $36,54 \pm 0,02$ (95% ДІ 23,45–49,63). Щодо АТ у дітей КГ не зареєстровано жодних достовірних відмінностей між показниками в 1-й, 5-й та 10-й дні лікування: САТ — з $113,15 \pm 2,42$ (95% ДІ 1,74–4,0) до $112,50 \pm 2,20$ (95% ДІ 1,74–4,0), ДАТ — з $75,15 \pm 1,81$ (95% ДІ 62,83 — 86,47) до $74,65 \pm 1,99$ (95% ДІ 62,83–86,47). Аналіз ЧСС показав зміни з $87,5 \pm 1,76$ (95% ДІ 78,51–96,49) до $84,0 \pm 1,88$ (95% ДІ 74,04–93,96) (табл. 5).

У дітей КГ за даними дисперсійного аналізу ЧД відмічено відновлення показника з $22,3 \pm 0,53$ (95% ДІ 11,56–34,44) до $19,21 \pm 0,23$ (95% ДІ 8,34–29,66) (табл. 6, рис. 3).

Показник сатурації кисню у дітей КГ, що аналізувався методом дисперсійного аналізу, після проведення базисної терапії упродовж 10-ти днів зріс з $93,66 \pm 0,23$ (95% ДІ 87,04–100,28) до $96,0 \pm 0,18$ (95% ДІ 90,67–101,33) (табл. 7, рис. 4).

Таким чином, при порівнянні вітальних показників, а саме аксильної температури тіла,

на основі дисперсійного аналізу достовірної різниці не зафіксовано — в обох групах відбулася її нормалізація. Також не виявлено достовірних змін САТ та ДАТ у досліджуваних групах. Аналіз ЧСС показав зниження її у дітей ОГ на 2,69%, а у дітей КГ на 3,50%. Щодо показника ЧД зафіксовано достовірну нормалізацію даного показника упродовж 10-денної терапії у дітей ОГ на 4,14%, а у дітей КГ на 3,09%. Порівнюючи SpO₂, важливо відмітити достовірний приріст показника у дітей ОГ порівняно з КГ (на 4,72% та 2,34% відповідно, $p < 0,05$) (табл. 8, рис. 5).

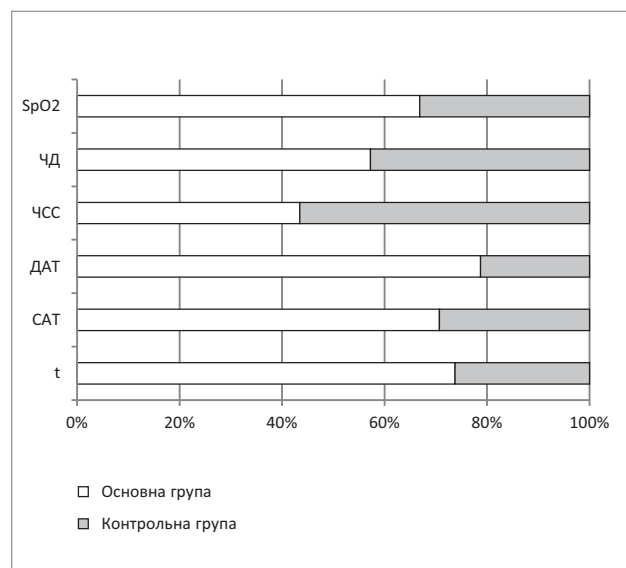


Рис. 5. Динаміка відновлення вітальних показників у досліджуваних групах

Висновки

Аналіз отриманих даних свідчить про високу ефективність ВЧОГК у терапії неускладненої ПП у дітей різних вікових груп. Це підтверджується достовірною динамікою вітальних показників перебігу даної нозології.

Застосування ВЧОГК позитивно впливає на гемодинамічні індикатори, зокрема САТ, ДАТ та ЧСС, не порушуючи їх.

Достовірний приріст (4,72%) сатурації кисню упродовж 10-денної терапії пневмонії у дітей ОГ підтверджує ефективність та доцільність використання процедур осциляції у складі комплексного лікування ПП, що сприяє покращенню легеневого газообміну та відновленню вентиляційної функції легень, що призводить до швидкого відновлення функціонування респіраторної системи у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aryayev NL. (Editor) (2005). Detskaya pul'monologiya. Kyiv: Zdorov'ya: 608. [Аряев НЛ. (ред.) (2005). Детская пульмонология. Київ: Здоров'я: 608].
2. WHO. (2019). Pneumonia. Facts sheets (August 2019). [ВОЗ. (2019). Пневмония. Основные факты (август 2019 г.)]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia/>
3. MOZ Ukrainy. (2005). Pro zatverdzhennia Protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu dytiacha pulmonologii. Nakaz vid 13.01.2005 N18 [МОЗ України. (2005). Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю дитяча пульмонологія. Наказ від 13.01.2005 №18]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05>
4. Bennett NJ. (2018). Pediatric Pneumonia: Pediatrics: General Medicine. Drugs&Diseases. <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview/>
5. Chakravorty I, Chahal K, Austin G. (2011). A pilot study of the impact of high frequency chest wall oscillation in chronic obstructive pulmonary disease patients with mucus hypersecretion. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 6: 693–699.
6. Floyd J, Wu L, Hay Burgess D, Izadnegahdar R et al. (2015, Dec 3). Evaluating the impact of pulse oximetry on childhood pneumonia mortality in resource-poor settings. Nature.528(7580): 53–9. doi: 10.1038/nature16043
7. Hooli S, Colbourn T, Lufesi L, Costello A et al. (2016, Dec 28). Predicting hospitalised paediatric pneumonia mortality risk: an external validation of RISC and mRISC, and local tool development (RISC-Malawi) from Malawi. PLoS One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168126>
8. Kempainen RR, Milla C, Dunitz J et al. (2010). Comparison of settings used for high frequency chest wall compression in cystic fibrosis. Respir Care.55.6: 695–701.
9. McCollum ED, Bjornstad E, Preidis GA et al. (2013, May). Multicenter study of hypoxemia prevalence and quality of oxygen treatment for hospitalized Malawian children. Trans R Soc Trop Med Hyg. 107(5): 285–92. doi: 10.1093/trstmh/trt017
10. McCollum ED, King C, Hollowell R, Zhou J et al. (2015). Predictors of treatment failure for non-severe childhood pneumonia in developing countries-systematic literature review and expert survey-the first step towards a community focused mHealth risk-assessment tool? BMC Pediatr. 15(1):74. doi: 10.1186/s12887-015-0392-x
11. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD et al. (2013, April 20). Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. Lancet. 381(9875): 1380–90. doi:10.1016/S0140-6736(12)61901-1
12. Schauner S, Erickson C, Fadare K, Stephens K. (2013). Community-acquired pneumonia in children: A look at the IDSA guidelines. J Fam Pract. 62(1): 9–15.
13. Yuan N, Kane P, Shelton K et al. (2010). Safety, tolerability, and efficacy of high frequency chest wall oscillation in pediatric patients with cerebral palsy and neuromuscular diseases: an exploratory randomized controlled trial. J Child Neurol.25(7): 815.

Відомості про авторів:

Усенко Дар'я Вячеславівна — аспірант каф. педіатрії №1 Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Аряев Микола Леонідович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4725-0309>

Шевченко Ігор Михайлович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський провулок, 2.

Стаття надійшла до редакції 28.12.2019 р.; прийнята до друку 30.03.2020 р.

УДК 612.43.067:612.8.062]-053.3

М.Є. Маменко¹, Г.О. Шлєєнкова²

Вплив функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи на нервово-психічний розвиток дітей раннього віку

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):23-28; doi 10.15574/SP.2020.107.23

For citation: Mamenko ME, Shlieienkova HO. (2020). The influence of the functional state of the pituitary-thyroid system in the neuropsychological development of young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 23-28; doi 10.15574/SP.2020.107.23

Дефіцит продукції тиреоїдних гормонів (ТГ) у період новонародженості та раннього дитинства вкрай небезпечний для росту та розвитку дитини. Особливо чутливим до нестачі ТГ є мозок.

Мета: вивчити функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГТС) та його вплив на нервово-психічний розвиток дітей раннього віку.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 123 дитини, які перебували на вихованні у будинку дитини. Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії, згоди органів місцевої влади та опікунів. Проводили оцінку неврологічного статусу та психомоторного розвитку. Для більш детальної оцінки рівня нервово-психічного розвитку дітей використовували тест «Графік нервово-психічної оцінки малюка» («ГНОМ»), з визначенням коефіцієнта нервово-психічного розвитку (КНР). Функціональний стан ГТС вивчали за допомогою визначення рівня ТТГ, вільного тироксину та вільного трийодтироніну у сироватці крові методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу.

Результати. Вивчення функціонального стану ГТС дозволило встановити, що показники ТТГ знаходилися в інтервалі 2,0–4,0 мОд/л у (44,1±4,5%) обстежених. Рівень тиреотропіну у сироватці крові більше 4,0 мОд/л спостерігався у (27,1±4,1%) дітей. Максимальний рівень ТТГ був 8,6 мОд/л. Рівень Т₄ та Т₃ під час проведення обстеження був у межах референтних значень. У дітей раннього віку, що мали напружений стан функціонування ГТС, клінічні симптоми ураження нервової системи спостерігалися достовірно частіше, ніж у дітей з оптимальним станом функціонування ГТС. При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та КНР було встановлено помірний зворотний зв'язок ($\rho = -0,436$, $p < 0,001$).

Висновки. У 27,1% дітей мала місце мінімальна тиреоїдна дисфункція. Напружене функціонування ГТС негативно впливало на нервово-психічний розвиток та проявлялося у зниженні КНР.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпофізарно-тиреоїдна система, нервово-психічний розвиток, діти раннього віку.

The influence of the functional state of the pituitary-thyroid system in the neuropsychological development of young children

M.E. Mamenko¹, H.O. Shlieienkova²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Insufficient thyroid hormones (THs) in the early childhood can lead to severe impairments in the development of the central nervous system because THs are critical to central nervous system development.

Materials and methods. Target group: 123 children from orphanage. The study was carried out after obtaining the opinion of the ethics commission, the consent of local authorities and guardians. Methods: psychomotor development accession; thyroid status by TSH, TT4, TT3 serum-based measuring (IMA)

Results. One third of surveyed children proved to have minimal thyroid dysfunction (TSH levels over 4.0 mU/L in 27.1±4.1% of cases). The maximum TSH level was 8.6 mU/L. The level of T₄ and T₃ during the survey was within the reference values. In young children with a severe state of pituitary-thyroid system function, clinical symptoms of nervous system damage were observed significantly more often than in children with an optimal function state. Negative linear correlation by PPMCC between TSH levels and coefficients of neuro-psychological development was detected ($\rho = -0.436$, $p < 0.001$).

Conclusions. Minimal thyroid dysfunction was detected in 27.1±4.1% children. Reduced activity of the pituitarythyroid axis has a negative impact on the neuropsychological development of the child, reflecting the negative correlation ($\rho = -0.436$, $p < 0.001$) between TSH and ratio of mental development.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: neuropsychological development, pituitary-thyroid system, young children.

Влияние функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы на нервно-психическое развитие детей раннего возраста

M.E. Mamenko¹, A.A. Shlieienkova²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Дефицит продукции тиреоидных гормонов (ТГ) в период новорожденности и раннего детства негативно влияет на рост и развитие ребенка. Особенно чувствительна к недостатку ТГ нервная система.

Цель: изучить функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС) и его влияние на нервно-психическое развитие детей раннего возраста.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 123 воспитанника дома ребенка. Исследование осуществлялось после получения заключения этической комиссии, согласия органов местной власти и опекунов. Проводили оценку неврологического статуса и психомоторного развития. Для более детальной оценки уровня нервно-психического развития детей использовали тест «График нервно-психической оценки малыша» («ГНОМ»), с определением коэффициента нервно-психического развития (КНР). Функциональное состояние ГТС изучали с помощью определения уровня ТТГ,

свободного тироксина и свободного трийодтиронина в сыворотке крови методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

Результаты. Изучение функционального состояния ГТС позволило установить, что показатели ТТГ находились в интервале 2,0–4,0 мЕд/л у (44,1±4,5%) обследованных. Уровень тиреотропина в сыворотке крови более 4,0 мЕд/л наблюдался у (27,1±4,1%) детей. Максимальный уровень ТТГ был 8,6 мЕд/л. Уровень Т₄ и Т₃ при проведении обследования был в пределах референтных значений. У детей раннего возраста с напряженным состоянием функционирования ГТС, клинические симптомы поражения нервной системы наблюдались достоверно чаще, чем у детей с оптимальным состоянием функционирования ГТС. При проведении корреляционного анализа по Спирмену между уровнем ТТГ и КТР была установлена умеренная обратная связь ($r = -0,436$, $p < 0,001$).

Выводы. У 27,1% детей при исследовании была выявлена минимальная тиреоидная дисфункция. Снижение функциональной активности ГТС негативно влияло на нервно-психическое развитие и проявлялось низкими показателями КТР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гипотизарно-тиреоидная система, нервно-психическое развитие, дети раннего возраста.

Вступ

Дефіцит продукції тиреоїдних гормонів (ТГ) у період новонародженості та раннього дитинства вкрай небезпечний для росту та розвитку дитини. Особливо чутливим до нестачі ТГ є мозок, оскільки формування його структур продовжується у перші 2–3 роки життя та безпосередньо залежить від тиреоїдного статусу [13]. В ембріональному періоді розвитку ТГ впливають на процеси нейрогенезу, міграції нейронів, дозрівання аксонів та беруть участь у рості дендритів [9]. Достатній рівень цих гормонів після народження потрібен для нормального функціонування головного мозку, забезпечення своєчасної мієлінізації та формування достатньої кількості синаптичних зв'язків. Тиреоїдний статус дитини залежить як від функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГТС) матері під час вагітності, так і від функціонального стану власної ГТС [7].

Протягом перших трьох місяців вагітності (стадія первинної нейруляції, вентральної індукції та початок нейрональної проліферації) материнські ТГ забезпечують формування найбільш значущих структур головного мозку плода (кори, підкіркових ядер, мозолястого тіла, субарахноїдальних шляхів), равлика слухового аналізатора, очей. Із другої половини вагітності, коли щитоподібна залоза (ЩЗ) плода починає активно функціонувати, під впливом власних ТГ відбуваються процеси симпатогенезу та мієлінізації нервових волокон, формуються асоціативні зв'язки та провідникова система ЦНС, що в подальшому визначає здібності дитини до абстрактного мислення та її інтелектуальний потенціал [11]. Крім того, на ранніх етапах внутрішньоутробного існування ТГ регулюють експресію низки генів, що забезпечують розвиток ЦНС та синтез специфічних білків. Одним із таких білків є нейроглітин, вміст якого в головному мозку при

дефіциті ТГ зменшується, внаслідок чого на будь-якому етапі формування мозку можуть статися незворотні зміни. Гормони ЩЗ відіграють роль своєрідного «таймера», який забезпечує чітку послідовність у процесах формування, дозрівання та функціонування нервової системи [4].

Дискутабельним залишається питання впливу коливань тиреотропних гормонів (ТТГ) у вагітних жінок та немовлят на подальший розвиток дитини. Так, у сучасних дослідженнях було проаналізовано взаємозв'язок між рівнем ТТГ у жінок під час вагітності та нейропсихічним розвитком дитини. Середній рівень IQ дітей, що народились у жінок з підвищеним ТТГ за наявності нормальних показників Т₄ був нижчим, ніж у контрольній групі [10]. У дослідженні вагітних з Китаю Su та співавт. знайшли зв'язок між субклінічним гіпотиреозом на ранніх стадіях вагітності (до 20 тижня) та порушенням зорового розвитку, а також затримкою розвитку нервової системи [12]. Натомість у дослідженні вчених з Нідерландів не виявлено взаємозв'язку між рівнем материнського ТТГ на ранніх строках вагітності та когнітивним розвитком дітей у віці від 18 до 30 місяців. Однак у цієї ж групи було виявлено зв'язок між рівнем материнського ТТГ та поведінковими порушеннями у дітей [6]. У дослідженні вчених з Іспанії також не було виявлено зв'язку між рівнем ТТГ у матерів під час вагітності та нервово-психічним розвитком дітей [8]. Незважаючи на те, що загальноприйнятою вважається думка, що оптимальний рівень гормонів ЩЗ є критичним для розвитку мозку дитини у віці до трьох років, відсутні якісні дослідження, що вивчають вплив субклінічного гіпотиреозу (СГ) на розвиток нервової системи у цієї групи дітей. Так, за даними дослідників з Туреччини, у дітей з СГ когнітивні функції не відрізнялися від таких у дітей з нормальним функціональним станом ГТС, проте

виявлено зниження уваги [5]. Наявність суперечливих фактів спонукає до подальшого вивчення взаємозв'язку між функціональним станом ГТС та нервово-психічним розвитком дитини.

Мета: вивчити функціональний стан ГТС та його вплив на нервово-психічний розвиток дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 123 дитини віком від 2,5 до 3,5 місяців, які прибули на виховання до будинку дитини як діти, позбавлені батьківського піклування. Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії, згоди органів місцевої влади та опікунів. Після виключення дітей із вродженими вадами розвитку (5/123, 4,1±1,7%) під спостереженням залишилось 118 вихованців будинку дитини: 56 (47,5±4,6%) дівчаток та 62 (52,5±4,6%) хлопчики.

Оцінку неврологічного статусу проводили на підставі неврологічного огляду згідно із класифікацією уражень нервової системи у дітей та підлітків (В.Ю. Мартинюк, 2001) [2]. Психомоторний розвиток дітей оцінювали згідно з наказом МОЗ України № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [3]. Для більш детальної оцінки рівня нервово-психічного розвитку дітей використовували тест «Графік нервово-психічної оцінки малюка» — «ГНОМ» (Г.В. Козловська, 2007). «ГНОМ» — стандартизований тест, який використовується для визначення коефіцієнта нервово-психічного розвитку (КПР) дітей раннього віку (від 0 до 3 років) [1]. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи вивчали за допомогою визначення рівня ТТГ, вільного тироксину (віл. Т₄) та вільного трийодтироніну (віл. Т₃) у сироватці крові методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного іму-

ноферментного аналізу. Статистична обробка отриманих даних проводилася із розрахунком параметричних та непараметричних критеріїв за допомогою стандартних засобів Microsoft Excel 2007 та пакету прикладних програм Statistica 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу наявних антенатальних даних вдалося встановити, що усі діти (100%) були народжені від незапланованої вагітності, (61,9±4,4)% (73/118) матерів зловживали алкоголем, (70,3±4,1)% (83/118) мали тютюнову залежність, (5,9±2,2)% (7/118) страждали на психічні захворювання, (16,1±3,4)% (19/118) під час вагітності перенесли анемію, (6,7±2,2)% (8/118) мали хвороби нирок. Усі жінки були із соціально дезадаптованих родин та не отримували під час вагітності достатньої кількості макро- і мікроелементів, у тому числі мікроелементів, що могло призвести до порушень розвитку дітей та негативно вплинути на процеси подальшої адаптації. Профілактика йододefіциту та аналіз функціонального стану ГТС під час вагітності не проводились.

При первинному огляді вихованців будинку дитини показники нервово-психічного розвитку відповідали віку лише у (4,2±1,7)% (5/118) випадків. Відставання появи навиків на один місяць спостерігалось у (29,6±4,2)% (35/118) дітей. З високим ступенем достовірності домінувало відставання на два місяці: у (66,2±4,4)% (78/118) випадків ($p < 0,001$). Достовірної різниці між хлопчиками та дівчатками не спостерігалось.

Вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної вісі дозволило встановити, що рівень ТТГ у сироватці крові, який є оптимальним (0,3–2,0 мОд/л), визначався лише у (28,8±4,1)% (34/118) дітей. Найчастіше показники ТТГ знаходилися в інтервалі 2,0–4,0 мОд/л — у (44,1±4,5)% (52/118) обсте-

Таблиця 1

Функціональний стан ГТС при первинному обстеженні

Рівень ТТГ, мОд/л	Т ₄ , нмоль/л		Т ₃ , нмоль/л	
	Me	25%;75%	Me	25%;75%
0,3–2,0 мОд/л	156,5	151,0; 182,0	3,8	2,9; 4,5
2,0–4,0 мОд/л	153,0	143,0; 179,0	3,8	3,2; 4,4
Більше 4,0 мОд/л	137,5	128,0; 166,0	3,7	3,3; 4,2
rk-w1-2	0,851		0,847	
rk-w2-3	0,057		0,612	
rk-w1-3	0,049		0,536	

Примітки: rk-w1-2 — статистична значущість між показником дітей із рівнем ТТГ 0,3–2,0 мОд/л та із рівнем ТТГ 2,0–4,0 мОд/л; rk-w2-3 — статистична значимість між показником дітей із рівнем ТТГ 2,0–4,0 мОд/л та із рівнем ТТГ більше 4 мОд/л; rk-w1-3 — статистична значимість між показником дітей із рівнем ТТГ 0,3–2,0 мОд/л та із рівнем ТТГ більше 4 мОд/л.

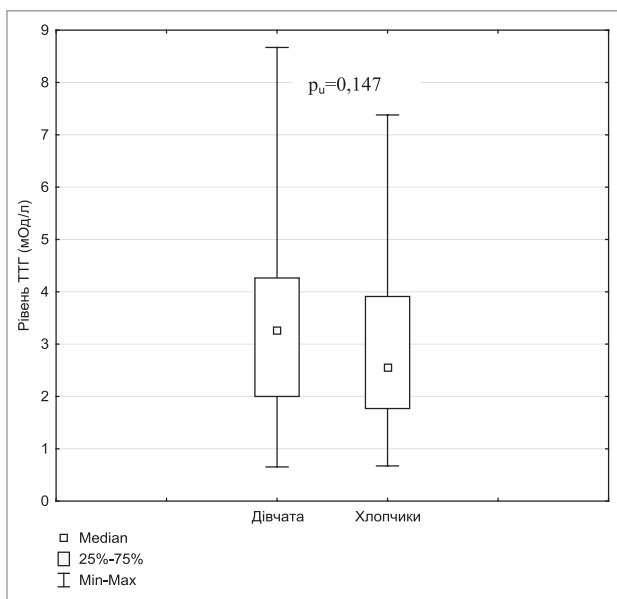


Рис.1. Рівень ТТГ у дітей

жених. Рівень тиреотропіну у сироватці крові перевищував позначку 4,0 мОд/л у (27,1±4,1)% (32/118) дітей. Максимальний рівень ТТГ на момент надходження до будинку дитини був 8,6 мОд/л. Жодного випадку вродженого або транзиторного гіпотиреозу під час первинного обстеження (ТТГ понад 20 мОд/л) не виявлено.

Рівень Т₄ та Т₃ під час проведення обстеження був у межах референтних значень. Однак при рівні ТТГ вище 4,0 мОд/л була виявлена тенденція до зниження рівня Т₄ (табл. 1).

При мінімальній тиреоїдній дисфункції концентрація Т₄ була статистично меншою, ніж при оптимальному функціональному стані ГТС: 137,5 нмоль/л [QR: 128,0; 166,0] проти 156,5 нмоль/л [QR: 151,0; 182,0], $p_{k-w}=0,049$, однак за рахунок компенсаторних механізмів залишався у межах референтних значень. Суттєвих коливань рівнів Т₃ не спостерігалось.

Під час аналізу функціонального стану ГТС було з'ясовано, що рівень ТТГ у дівчаток був дещо вищим, ніж у хлопчиків. Так, у дівчаток медіана тиреотропіну склала 3,3 мОд/л [QR: 2,0; 4,3] проти 2,6 мОд/л [QR: 1,8; 3,8] у хлопчиків такого самого віку ($p_u=0,147$) (рис. 1).

Клінічно у дітей із рівнем ТТГ більше 4,0 мОд/л достовірно частіше, ніж у вихованців із показниками ТТГ від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л та в межах від 0,3 мОд/л до 2,0 мОд/л, спостерігались зміни моторних функцій: у (59,3±8,6)% (19/32) випадків проти (13,5±4,6)% (7/52, $p_{\chi^2}=0,000$) та (5,8±4,0)% (2/34, $p_{\chi^2}=0,000$) відповідно. Отже, шанси на виникнення порушень моторних функцій у дітей із рівнем ТТГ понад

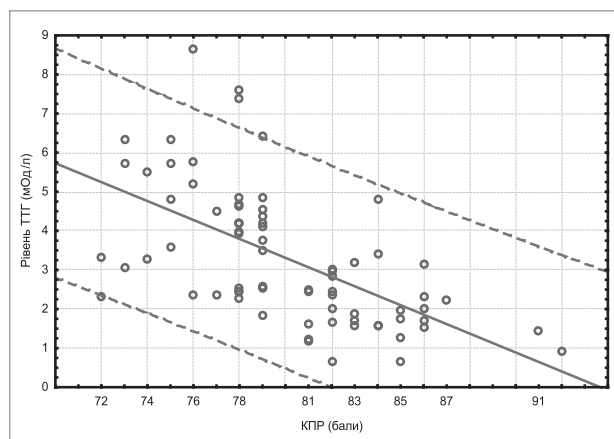


Рис.2. Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та КПР

4,0 мОд/л були у 9 разів вищими, ніж у дітей із показниками ТТГ у межах від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л (OR=9,40; 95 СІ: 3,10–24,75, $p=0,000$), та у 23 рази вищими, ніж у дітей з рівнем ТТГ від 0,3 мОд/л до 2,0 мОд/л (OR=23,38; 95 СІ: 4,35–80,98, $p=0,000$). Міміка та дрібна моторика були порушені у дітей із високими значеннями ТТГ у (43,7±8,6)% (14/32) випадків порівняно з пацієнтами з нормально високими показниками ТТГ — (9,5±4,0)% (5/52, $p_{\chi^2}=0,001$), (OR=7,31; 95 СІ: 2,21–20,72, $p=0,000$), та з оптимальними значеннями тиреотропіну (8,7±4,7)% (3/34, $p_{\chi^2}=0,003$), (OR=8,04; 95 СІ: 1,92–25,90, $p=0,003$). Частота порушень в емоційно-вольовій сфері статистично не відрізнялася.

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та КПР було встановлено помірний зворотний зв'язок ($p=-0,436$, $p<0,001$) (рис. 2).

Діти з показниками ТТГ понад 4,0 мОд/л мали рівень КПР нижче 80 балів у (37,5±5,6)% (12/32) випадків проти (15,4±6,3)% (8/52, $p_{\chi^2}=0,003$) у дітей із показниками ТТГ від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л та проти (2,9±2,8)% (1/34, $p_{\chi^2}=0,000$) у дітей із рівнем ТТГ у діапазоні від 0,3 мОд/л до 2,0 мОд/л. Підвищення рівня ТТГ понад 2,0 мОд/л збільшувало шанси зниження КПР у 3,3 разу (OR=3,30; 95 СІ: 1,15–8,82, $p=0,040$), а вміст тиреотропіну у сироватці крові понад 4,0 мОд/л — майже у 20 разів (OR=19,80; 95 СІ: 2,29–80,79, $p=0,001$).

Під час дослідження було встановлено, що серед дітей раннього віку при показниках ТТГ понад 4,0 мОд/л достовірно частіше, ніж у вихованців із рівнем ТТГ у межах 2,0–4,0 мОд/л та у дітей із оптимальним функціональним станом ГТС (0,3–2,0 мОд/л), спостерігались клінічні симптоми уражен-

Таблиця 2

Розподіл симптомів ураження нервової системи з урахуванням рівня ТТГ в сироватці крові

Клінічні прояви	Загальна кількість дітей (n=118)		Діти з рівнем ТТГ >4,0 мОд/л (n=32)			Діти з рівнем ТТГ 2,0–4,0 мОд/л (n=52)			Діти з рівнем ТТГ 0,3–2,0 мОд/л (n=34)		
	n	%	n	%	$p\chi^2$	n	%	$p\chi^2$	n	%	$p\chi^2$
Непокоїний сон	54	45,7±4,5	27	50,0±6,7	$p_1 < 0,001$	18	33,4±6,3	$p_1 = 0,235$ $p_2 < 0,001$	9	16,6±5,1	$p_1 = 0,026$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,376$
Мармуровість шкірних покривів	27	22,8±3,8	19	70,4±8,7	$p_1 < 0,001$	6	22,2±7,9	$p_1 = 0,130$ $p_2 < 0,001$	2	7,4±5,0	$p_1 = 0,048$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,614$
Періодичне зригування	19	16,1±3,3	11	57,9±11,2	$p_1 = 0,041$	6	31,6±10,5	$p_1 = 0,589$ $p_2 = 0,024$	2	10,5±7,0	$p_1 = 0,215$ $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,614$
Тремор підборіддя та кінцівок	69	58,5±4,5	28	40,5±5,8	$p_1 = 0,004$	35	50,7±6,0	$p_1 = 0,358$ $p_2 = 0,069$	6	8,8±3,4	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Позитивний симптом Грефе	12	10,2±2,7	8	66,6±13,5	$p_1 = 0,058$	2	16,7±10,6	$p_1 = 0,281$ $p_2 = 0,010$	2	16,7±10,6	$p_1 = 0,739$ $p_2 = 0,980$ $p_3 = 0,085$
Спонтанний рефлекс Моро	19	16,1±3,3	13	68,4±10,6	$p_1 = 0,006$	5	26,3±10,0	$p_1 = 0,379$ $p_2 = 0,002$	1	5,3±5,0	$p_1 = 0,087$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,450$
М'язова дистонія	23	19,5±3,6	17	73,8±9,1	$p_1 < 0,001$	4	17,4±7,8	$p_1 = 0,087$ $p_2 < 0,001$	2	8,8±5,8	$p_1 = 0,104$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,912$
Підвищений м'язовий тонус	25	21,2±3,7	7	28,0±8,9	$p_1 = 0,874$	13	52,0±9,9	$p_1 = 0,726$ $p_2 = 0,950$	5	20,0±8,0	$p_1 = 0,554$ $p_2 = 0,663$ $p_3 = 0,381$
Знижений м'язовий тонус	5	4,2±1,7	5	100	$p_1 = 0,059$	–	–	$p_1 = 0,311$ $p_2 = 0,014$	–	–	$p_1 = 0,500$ $p_2 = 0,053$ –
Підвищені сухожильні рефлекси	54	45,7±4,5	13	24,1±5,7	$p_1 = 0,750$	23	42,6±6,7	$p_1 = 0,986$ $p_2 = 0,922$	18	33,3±6,3	$p_1 = 0,587$ $p_2 = 0,450$ $p_3 = 0,569$
Знижені сухожильні рефлекси	29	24,6±3,9	19	65,4±8,7	$p_1 < 0,001$	8	27,5±8,2	$p_1 = 0,256$ $p_2 < 0,001$	12	6,9±4,6	$p_1 = 0,032$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,317$

Примітки: p_1 – достовірність різниці з показником по вибірці у цілому; p_2 – достовірність різниці з показником дітей із рівнем ТТГ вище 4,0 мОд/л; p_3 – достовірність різниці з показником дітей із рівнем ТТГ 2,0–4,0 мОд/л.

ня ЦНС (табл. 2): мармуровість шкірних покривів (70,4±8,7)% (19/27), неспокійний сон (50,0±6,7)% (27/54), м'язова дистонія (73,8±9,1)% (17/23), зниження сухожильних рефлексів (65,4±8,7)% (19/29), тремор підборіддя та кінцівок (40,5±5,8)% (28/69), збіжна косоокість (73,8±10,0)% (14/19), зниження обсягу активних та пасивних рухів (76,8±11,6)% (10/13), позитивний симптом Грефе (66,6±13,5)% (8/12), спонтанний рефлекс Моро (68,4±10,6)% (13/19), періодичне зригування (57,9±11,2)% (11/19), ністагм (75,0±21,5)% (3/4), ($p\chi^2 < 0,001$).

Таким чином, у дітей раннього віку, що мають напружений стан функціонування ГТС,

клінічні симптоми ураження нервової системи спостерігаються достовірно частіше, ніж у дітей з оптимальним станом гіпофізарно-тиреоїдної вісі.

Висновки

1. Рівень ТТГ у сироватці крові, який є оптимальним для формування структур ЦНС (0,3–2,0 мОд/л), визначався лише у 28,8±4,1% обстежених дітей.

2. Найчастіше показники ТТГ знаходились в інтервалі 2,0–4,0 мОд/л – у 44,1±4,5% обстежених. Рівень тиреотропіну у сироватці крові перебільшував позначку 4,0 мОд/л у 27,1±4,1% дітей.

3. Клінічно у дітей із рівнем ТТГ більше 4,0 мОд/л достовірно частіше, ніж у вихованців із показниками тиреотропіну в межах 0,3–2,0 мОд/л та з рівнем ТТГ 2,0–4,0 мОд/л, мали місце симптоми ураження ЦНС та симптоми затримки нервово-психічного розвитку ($r^2=0,000$).

4. При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та КПП було встановлено помірний зворотний зв'язок ($r=-0,436$, $p<0,001$).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Kozlovska HV. (2007) «ГНОМ». Metodichniy posibnyk. Moskva: 152 [Козловська ГВ. (2007) «ГНОМ». Методичний посібник. Москва: 152].
2. Martyniuk Vlu. (2001). Klyasyfikatsiia urazhen nervovoi systemy u ditei ta pidlitkiv: metodichniy posibnyk. Kyiv: Feniks: 190 [Мартинюк ВЮ. (2001). Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків: методичний посібник. Київ: Фенікс: 190].
3. MOZ Ukrainy. (2008). Klinichniy protokol medychnoho dohliadu za zdorovoiu dytynoiu vikom do 3 rokiv. Nakaz MOZ Ukrainy vid 31.03.2008 №149. Kyiv: 45 [МОЗ України. (2008). Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Наказ МОЗ України від 31.03.2008 №149. Київ: 45].
4. Biondi B, Cooper DS. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*.29: 76–131.
5. Ergur AT, Taner Y, Ata E, Melek E et al. (2012). Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*.4: 21–24.
6. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A et al. (2010). Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*.95: 4227–4234.
7. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD et al. (2014, Dec). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 24(12): 1670–751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
8. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M et al. (2013). Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*.24: 150–157.
9. Leger J, Olivier A, Donaldson M, Torresani T et al. (2014, Feb). European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(2): 363–84. Doi 10.1210/jc.2013–189
10. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X et al. (2010). Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 72: 825–829.
11. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D et al. (2009). Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*.94: 2414–2420.
12. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ et al. (2011). Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab*.96: 3234–3241.
13. Zacharin M. (Editor). (2011). *Practical Paediatric Endocrinology in a Limited Resource Setting*. Melbourne, Australia: 320.

Відомості про авторів:

Маменко Марина Євгенівна – д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: г. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044)-412-16-70. <http://orcid.org/0000-0001-7487-2993>

Шлесенкова Ганна Олександрівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.М. Каразіна. Адреса: м. Харків, пл. Свободи, 4. <http://orcid.org/0000-0001-9775-4324>

Стаття надійшла до редакції 03.01.2020 р.; прийнята до друку 11.04.2020 р.

УДК 616.988.23-053.4/.7-085.371-085.357/.361-097-06-036.8:612.017:313.13

**Г.М. Лісовська, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко,
Т.В. Марушко, Ю.Є. Голубовська**

Стан захищеності від поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):29-32; doi 10.15574/SP.2020.107.29

For citation: Lisovska AM, Volokha AP, Bondarenko AV, Marushko TV, Golubovskaya YuE. (2020). State of protection against polio in children, who receive immunosuppressive therapy. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 29-32; doi 10.15574/SP.2020.107.29

Мета: вивчити стан захищеності від поліомієліту у вакцинованих раніше пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були діти з ревматичними та нефрологічними захворюваннями, що отримують імуносупресивну терапію. Лабораторна оцінка імунного захисту проти поліомієліту була проведена у двох групах: основну склали 24 дитини, що знаходилися на імуносупресивній терапії, контрольну — 25 здорових вакцинованих дітей.

Результати. Достовірної різниці між показниками середнього рівня антитіл до поліомієліту у дітей основної та контрольної груп не виявлено ($p=0,589$). Захищеними проти поліомієліту були 70,8% дітей, які отримують імуносупресивну терапію, та 60% дітей контрольної групи.

Висновки. Отримані дані щодо поствакцинального імунітету проти поліомієліту на тлі імуносупресивної терапії у вакцинованих раніше дітей в Україні свідчать про його достатній рівень при своєчасно проведеній вакцинації.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імуносупресивна терапія, вакцинація, діти, специфічні антитіла до вірусу поліомієліту.

State of protection against polio in children, who receive immunosuppressive therapy

A.M. Lisovska, A.P. Volokha, A.V. Bondarenko, T.V. Marushko, Yu.E. Golubovskaya

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to examine the state of protection from polio in a previously vaccinated patients receiving immunosuppressive therapy.

Materials and methods. The object of the study were children with rheumatic and nephrological diseases, receiving immunosuppressive therapy. Laboratory evaluation of immune protection against polio was carried out in two groups: the main was 24 children, who were on immunosuppressive therapy, control — 25 healthy vaccinated children.

Results. Significant difference between the average level of antibodies to the polio of the main group and control group not identified ($p=0.589$). Protected against polio were 70.8%, who receive immunosuppressive therapy compared to 60% of the children in the control group.

Conclusions. The data obtained on post-vaccination immunity against polio in a previously vaccinated children in Ukraine on the background of immunosuppressive therapy indicate its adequate level in a timely vaccination.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: immunosuppressive therapy, vaccination, children, specific antibodies to poliovirus.

Состояние защищенности от полиомиелита у детей, получающих иммуносупрессивную терапию

A.H. Lisovskaya, A.P. Volokha, A.V. Bondarenko, T.V. Marushko, Yu.E. Golubovskaya

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

Цель: изучить состояние защищенности от полиомиелита у вакцинированных ранее пациентов, которые получают иммуносупрессивную терапию.

Материалы и методы. Объектом исследования были дети с ревматическими и нефрологическими заболеваниями, получавшие иммуносупрессивную терапию. Лабораторная оценка иммунной защиты против полиомиелита была проведена в двух группах: основную составили 24 детей на иммуносупрессивной терапии, контрольную — 25 здоровых вакцинированных детей.

Результаты. Достоверной разницы между показателями среднего уровня антител к полиомиелиту у детей основной и контрольной групп не выявлено ($p=0,589$). Защищенными против полиомиелита были 70,8% детей, получавших иммуносупрессивную терапию, и 60% детей контрольной группы.

Выводы. Полученные данные по поствакцинальному иммунитету против полиомиелита у вакцинированных ранее детей в Украине на фоне иммуносупрессивной терапии свидетельствуют о его достаточном уровне при своевременно проведенной вакцинации.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, вакцинация, дети, специфические антитела к вирусу полиомиелита.

Вступ

Сучасні тенденції лікування ревматичних захворювань включають раннє призначення імуносупресивних медикаментів та біологічної терапії, що призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій у цієї категорії хворих. Результати досліджень, які аналізують ефективність щеплення дітей із ревматичними захворюваннями, продемонстрували, що щеплення проти дифтерії, правця, коклюшу, гепатиту В, пневмокока дітей із ревматичними захворюваннями були імуногенними та безпечними [3,1]. Спалах поліомієліту, зумовлений вакциноспорідненим поліовірусом І серотипу, спостерігався в Україні у 2015 р. В умовах низького рівня охоплення щепленнями існує загроза поширення вакциноспоріднених варіантів поліовірусу в Україні [2,4–6]. Вивчення гуморального імунітету проти поліомієліту у дітей із різними видами порушень імунітету в Україні проводиться вперше.

Метою роботи було вивчення стану захищеності від поліомієліту у вакцинованих раніше пацієнтів із ревматичними та нефрологічними захворюваннями, які знаходяться на імуносупресивній терапії.

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом дослідження були діти, які отримували імуносупресивну терапію, що знаходились на стаціонарному лікуванні в нефрологічному та педіатричному відділеннях КМДКЛ №1.

Для вивчення імунного захисту проти поліомієліту у пацієнтів на імуносупресивній терапії були використані такі методи дослідження: анамнестичні (інформація про пацієнтів, оцінка медичної документації з визначенням виду і тривалості імуносупресивної терапії); епідеміологічні (збір інформації про вакцинальний статус пацієнтів, визначення дати вакцинації дітей проти поліомієліту та кількість отриманих доз вакцини); серологічні (визначення рівня специфічних антитіл до вакцинальних штамів вірусу поліомієліту методом ІФА за допомогою набору анти-Поліо-IgG ELISA); статистичні (кореляційно-регресійний аналіз, оцінка достовірності відмінностей між двома сукупностями з використанням Т-критерію Ст'юдента, критерію Манна–Уїтні для груп чисельністю менше, ніж 20 показників).

Лабораторна оцінка імунітету проти поліомієліту за допомогою кількісного визначення антитіл до поліомієліту була проведена у 24 дітей, які склали основну групу дослідження:

- пацієнти із нефротичним синдромом при гострому (5) або хронічному (2) гломерулонефриті;
- пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом (суглобова форма — 11, системна форма — 1 хворий);
- пацієнти із системною склеродермією (2);
- одна дитина із аутоімунним лімфопроліферативним синдромом;
- одна дитина із системним червоним вовчаком;
- одна дитина із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Усі діти основної групи були щеплені до початку проведення імуносупресивної терапії. Визначення поствакцинальних антитіл до поліомієліту у вакцинованих раніше дітей основної групи проводилося на тлі імуносупресивної терапії. Усі діти отримували імуносупресивну терапію з мінімальним терміном один місяць на момент обстеження, з максимальним терміном вісім років (у середньому $1,56 \pm 0,45$ роки).

Імуносупресивна терапія включала: монотерапію преднізолоном у дозі від 15 мг до 60 мг/добу; комбіновану терапію преднізолоном 40 мг і метотрексатом 15 мг; комбіновану терапію метотрексатом 12,5 мг та адалімумабом 40 мг; монотерапію метотрексатом у дозі від 7,5 мг до 15 мг/тиждень; монотерапію метилпреднізолоном у дозі від 5 мг до 20 мг/добу; комбіновану терапію преднізолоном 60 мг і циклофосфамідом 50 мг.

Високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження отримували 13 дітей з ревматологічними та нефрологічними захворюваннями, з них діти із нефротичним синдромом при гострому (5/13, 38,5%) або хронічному (2/13, 15,4%) гломерулонефриті, четверо дітей із ювенільним ревматоїдним артритом, одна дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, одна дитина із системним червоним вовчаком.

Низькодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження отримували 11 дітей з ревматологічними захворюваннями, з них восьмеро дітей із ювенільним ревматоїдним артритом, одна дитина із системною склеродермією, одна дитина із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Показники поствакцинального імунітету проти поліомієліту дітей на імуносупресивній терапії порівнювались з даними 25 здорових вакцинованих дітей, які сформували контрольну групу.

Таблиця 1

Стан захищеності від поліомієліту у дітей, що отримують імуносупресивну терапію

Група	n	Кількість дітей, що мають захисний рівень антитіл до поліомієліту, абс.(%)	Кількість дітей, що не мають антитіл до поліомієліту, абс. (%)	Середній рівень антитіл
Основна	24	17 (70,8%)	7 (29,2%)	16,7±0,94*
Контрольна	25	15 (60%)	10 (40%)	17,4±0,87*

Примітка.* – різниця недостовірна між показниками основної та контрольної груп (p=0,589).

Математична обробка даних дослідження виконувалась з використанням стандартних статистичних пакетів Excell та Statistica 6.0.

Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 1, захищеними проти поліомієліту були 70,8% дітей, які отримують імуносупресивну терапію, та 60% дітей контрольної групи.

Як видно з табл. 2, віковий розподіл був приблизно однаковим в обстежених групах. Достовірної різниці між показниками середнього терміну після останнього щеплення у групах не виявлено (p=0,410). Із 12 повністю щеплених дітей на імуносупресивній терапії захисний рівень антитіл проти поліомієліту визначений у 10 (10/12, 83,3%) дітей, а при обстеженні 15 вакцинованих згідно з Календарем дітей контрольної групи захищеними проти поліомі-

єліту були 12 (12/15, 80%). Достовірної різниці між показниками середнього рівня антитіл до поліомієліту у дітей основної та контрольної груп, які були щеплені повністю відповідно до віку, не виявлено (p>0,05).

Для визначення чинників, що впливають на формування та тривалість поствакцинального імунітету проти поліомієліту, діти обох груп були розділені на 4 підгрупи: 1-а – діти, які отримують імуносупресивну терапію, що мали захисний рівень антитіл проти поліомієліту, 2-а – діти основної групи, у яких не були визначені антитіла проти поліомієліту, 3-а – діти контрольної групи, що мали захисний імунітет до поліомієліту, 4-а – діти контрольної групи, не захищені проти поліомієліту.

Як свідчать дані табл. 3, середній термін після останнього щеплення вакциною проти поліомієліту був дещо більшим у дітей, які не мали захисного імунітету проти цього збудника, однак достовірної різниці показників не визначено. Водночас слід зазначити, що більшість дітей 1-ї та 3-ї підгруп, які мали захисний

Вакцинальний статус дітей, що отримують імуносупресивну терапію, та дітей контрольної групи, щеплених проти поліомієліту

Показник	Група дітей на імуносупресивній терапії (n=24)	Контрольна група (n=25)	p
Вік дітей на момент обстеження (роки)	10,9±1,0	10,3±0,7	0,66
Кількість отриманих доз вакцини:			
1	2 (8,3%)	1 (4%)	
2		1 (4%)	
3	3 (12,5%)	1 (4%)	
4	6 (25,0%)	8 (32%)	
5	8 (33,3%)	8 (32%)	
6	4 (16,7%)	6 (24%)	
7	1 (4,2%)		
Середній термін після останнього щеплення (років)	5,5±0,9*	4,5±0,8*	0,41
Щеплені за Календарем	12 (50%)	15 (60%)	

Примітка.* – не було виявлено достовірної різниці (p=0,410) між групами дослідження.

Наявність захисного імунітету проти поліомієліту за даними вакцинального анамнезу дітей, які отримують імуносупресивну терапію, та дітей контрольної групи

Характеристика	Антитіла до антигенів поліомієліту			
	Основна група		Контрольна група	
	(+) 1-а підгрупа n=17	(-) 2-га підгрупа n=7	(+) 3-я підгрупа n=15	(-) 4-а підгрупа n=10
Середній термін після останнього щеплення	5,2±1,1*	6,3±1,7*	3,4±0,9**	5,4±1,5**
Кількість отриманих доз вакцини:				
1	1 (5,9%)	1 (14,3%)		1 (10%)
2				1 (10%)
3	3 (17,6%)		1 (6,7%)	
4	3 (17,6%)	3 (42,9%)	3 (20%)	5 (50%)
5	6 (35,3%)	2 (28,6%)	6 (40%)	2 (20%)
6	4 (23,5%)		5 (33,3%)	1 (10,0%)
7		1 (14,3%)		
Щеплені за Календарем	10 (58,8%)	2 (28,6%)	12 (80%)	4 (40%)

Примітка.* – різниця недостовірна між показниками 1-ї та 2-ї підгруп (p=0,59), ** – різниця недостовірна між показниками 3-ї та 4-ї підгруп (p=0,40).

рівень антитіл проти поліомієліту, отримали вакцинацію згідно Календаря, в той час як діти 2-ї та 4-ї підгруп, які не мали захисного імунітету проти поліомієліту, вакцинувались з порушенням Календаря профілактичних щеплень. Переважна більшість дітей, які отримували імуносупресивну терапію, та дітей контрольної групи, що мали імунний захист проти поліомієліту (1-а та 3-а підгрупи), отримали більшу кількість доз вакцини у порівнянні з дітьми 2-ї та 4-ї підгруп, які не мали захисного рівня антитіл проти поліомієліту.

Слід відмітити, що діти, які отримують вакцинацію інактивованою поліомієлітною вакциною, можуть мати вищий рівень специфічних антитіл класу IgG в сироватці крові порівняно з дітьми, які отримують вакцинацію живою поліомієлітною вакциною, починаючи з 3-ї дози згідно Календаря профілактичних щеплень. У дітей, щеплених живою вакциною проти поліомієліту, натомість, краще формується імунний захист слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, продукується вищий рівень IgA клітинами лімфоїдної системи, асоційованої зі слизовою оболонкою кишечника. В даній роботі не проводився аналіз, якою вакциною проти поліомієліту були щеплені діти основної та контрольної груп.

Висновки

Проведене нами дослідження показало відсутність суттєвої різниці між показниками середнього рівня специфічних антитіл класу IgG до поліомієліту в сироватці крові дітей, що отримують імуносупресивну терапію, та дітей контрольної групи ($p=0,589$). Діти, які отримують імуносупресивну терапію, зберігають імунний захист проти цієї вакцин-керованої інфекції, який вони отримали до початку лікування імуносупресивними препаратами. Імунний захист проти поліомієліту утримується у дітей, які отримують різні схеми імуносупресивної терапії, мають різний ступінь імуносупресії. В процесі дослідження не виявлено суттєвої різниці напруженості поствакцинального імунітету проти поліомієліту у дітей, які отримували імуносупресивну терапію низького і високого ступеня.

При дотриманні Календаря щеплень і своєчасній вакцинації проти поліомієліту більшість дітей на імуносупресивній терапії є захищеними від цієї небезпечної вакцин-керованої інфекції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Наукове дослідження фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Volokha AP. (2014). Vaktsynatsiia hrup ryzyku. Zdorov'ye rebenka. 3(54):160–166. [Волоха АП. (2014). Вакцинація груп ризику. Здоров'я ребенка. 3(54):160–166]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/38733>
- Kramarov SO, Palatna LO, Lysiy AV. (2016). Poliomyelit v svitai Ukrainy: problema chy ni? Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya. 4(93): 10–17. [Крамаров СО, Палатна ЛО, Лисий АВ. (2016). Поліомієліт в світі та Україні: проблема чи ні? Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 4(93):10–17]. <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-1291/Poliomyelit-v-sviti-ta-Ukrayini-problema-amp-nbsp-chi-amp-nbsp-ni>
- Romanushyn I, Kostyuchenko L, Boyko I. (2014). Suchasni aspekty vaktsynatsiyi ditey iz revmatychnymu zakhvoryvannymu (ohlyad literatury). Bykovyn's'kyu medychnyy visnyk. 4(72):222–226. [Романишин Я, Костюченко Л, Бойко Я. (2014). Сучасні аспекти вакцинації дітей із ревматичними захворюваннями (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 4(72):222–226]. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgi-irbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&_S21P03=FILE=&_S21STR=bumv_2014_18_4_57
- https://moz.gov.ua/uploads/0/991-stoppolio_factsheet2.pdf
- Tsyganchuk OM. (2017). Poliomyelitis: new challenges on the way to eradication. Sovremennaya pediatriya. 3(83): 27–37. [Циганчук ОМ. (2017). Поліомієліт: нові виклики на шляху до ерадикації. Современная педиатрия. 3(83): 27–37]. doi 10.15574/SP.2017.83.27
- Chernyshova LI, Lapiy FI, Volokha AP (redaktery). (2019). Imunoprofilaktyka infektsiynykh khvorob. 2-e vyd., pererob. Kyiv: VSV Medytsyna [Чернишова ЛІ, Лопій ФІ, Волоха АП (редактори). (2019). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. 2-е вид., перероб. Київ: ВСВ Медицина:318].

Відомості про авторів:

Лісовська Ганна Миколаївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м Київ, 04209, вул. Богатирська, 30; тел. (044)201-32-04. <http://orcid.org/0000-0001-9220-4403>.

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м Київ, 04209, вул. Богатирська, 30; тел. (044)201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Бондаренко Анастасія Валеріївна — д.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м Київ, 04209, вул. Богатирська, 30; тел. (044)201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

Марушко Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м Київ, 04209, вул. Богатирська, 30; тел. (044)201-32-15. <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>.

Голубовська Юлія Єгорівна — аспірант каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м Київ, 04209, вул. Богатирська, 30; тел. (044)201-32-15. <https://orcid.org/0000-0003-0199-1902>.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2019 р.; прийнята до друку 16.04.2020 р.

УДК 616.1:616.8-09.832]-053.2

Т.А. Ковальчук

Оцінка профілів вітаміну В12 та фолієвої кислоти у дітей із вазовагальними синкопе

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):33-38; doi 10.15574/SP.2020.107.33

For citation: Kovalchuk TA. (2020). Evaluation of vitamin B12 and folic acid profiles in children with vasovagal syncope. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 33-38; doi 10.15574/SP.2020.107.33

Дисфункція симпатичної нервової системи є однією з основних причин розвитку вазовагальних синкопе. Результати попередніх досліджень підтверджують взаємозв'язок між рівнем вітаміну В12 і вегетативною дисфункцією, а також позитивний вплив добавок вітаміну В12 на поліпшення гемодинамічних та вегетативних функцій у цій групі пацієнтів.

Мета — вивчити рівні вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові дітей із вазовагальними синкопе.

Матеріали і методи. Основну групу склали 30 дітей віком 8–17 років з діагнозом вазовагального синкопе. До групи порівняння були включені 23 практично здорові дитини аналогічного віку. Визначення вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові проводили за допомогою колориметричного методу імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Monobind (США). Дефіцит вітаміну В12 діагностували, якщо його сироваткова концентрація становила <300 пг/мл, фолієвої кислоти — <3 нг/мл.

Результати. Рівень вітаміну В12 у дітей із вазовагальними синкопе склав $308,73 \pm 18,31$ пг/мл та був достовірно нижчим порівняно з контрольною групою ($447,28 \pm 22,70$ пг/мл; $p=0,000007$). Показник фолієвої кислоти у сироватці крові обстежених дітей достовірно не відрізнявся ($3,87 \pm 0,25$ нг/мл; $4,71 \pm 0,37$ нг/мл; $p=0,12$). За результатами кореляційного аналізу між рівнями вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові дітей із вазовагальними синкопе та основними клініко-лабораторними показниками захворювання жодних достовірних взаємозв'язків не виявлено ($p>0,05$). Поширеність дефіциту вітаміну В12 у групі вазовагальних синкопе склала 55,2% ($p=0,0000$), тоді як дефіцит фолієвої кислоти реєструвався у 30,4% пацієнтів ($p=0,06$).

Висновки. У пацієнтів із вазовагальними синкопе відмічається достовірне зниження сироваткової концентрації вітаміну В12 порівняно зі здоровими дітьми, тоді як профіль фолієвої кислоти залишається незмінним. Поширеність недостатності вітаміну В12 у дітей із вазовагальними синкопе становить 55,2%.

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

На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, вазовагальні синкопе, вітамін В12, фолієва кислота.

Evaluation of vitamin B12 and folic acid profiles in children with vasovagal syncope

T.A. Kovalchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Sympathetic nervous system dysfunction is one of the main causes of vasovagal syncope development. The results of previous studies confirm the relationship between vitamin B12 levels and autonomic dysfunction, as well as the positive effect of vitamin B12 supplements on improving hemodynamic and autonomic functions in this group of patients.

The aim was to study serum levels of vitamin B12 and folic acid in children with vasovagal syncope.

Materials and methods. The main group consisted of 30 children aged 8–17 years with a diagnosis of vasovagal syncope. 23 healthy children of the same age were included in the control group. The determination of serum vitamin B12 and folic acid was performed by a colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay using the Monobind test system (USA). Vitamin B12 deficiency was diagnosed if its serum concentration was <300 pg/ml, folic acid deficiency was diagnosed if serum concentration was <3 ng/ml.

Results. The level of vitamin B12 in patients with vasovagal syncope was 308.73 ± 18.31 pg/ml, and was significantly lower compared to the control group (447.28 ± 22.70 pg/ml; $p=0.000007$). Folic acid in the serum of children did not differ significantly (3.87 ± 0.25 ng/ml; 4.71 ± 0.37 ng/ml; $p=0.12$). No reliable correlation was found between serum levels of vitamin B12 and folic acid in children with vasovagal syncope and the main clinical laboratory parameters of the disease ($p>0.05$). The prevalence of vitamin B12 deficiency in the vasovagal syncope group was 55.2% ($p=0.0000$), whereas folic acid deficiency was recorded in 30.4% of patients ($p=0.06$).

Conclusions. Compared with healthy children, patients with vasovagal syncope show a significant decrease in serum B12, while the folic acid profile remains unchanged. The prevalence of vitamin B12 deficiency in children with vasovagal syncope is 55.2%.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an institution.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, vasovagal syncope, vitamin B12, folic acid.

Оценка профилей витамина В12 и фолиевой кислоты у детей с вазовагальными обмороками

Т.А. Ковальчук

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевського, Украина

Дисфункция симпатической нервной системы является одной из основных причин развития вазовагальных обмороков. Результаты предыдущих исследований подтверждают взаимосвязь между уровнем витамина В12 и вегетативной дисфункцией, а также положительное влияние добавок витамина В12 на улучшение гемодинамических и вегетативных функций в этой группе пациентов.

Цель — изучить уровни витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови детей с вазовагальными обмороками.

Материалы и методы. Основную группу составили 30 детей 8–17 лет с диагнозом вазовагального обморока. В группу сравнения были включены 23 практически здоровые ребенка аналогичного возраста. Определение витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови проводили с помощью колориметрического метода иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Monobind (США). Дефицит витамина В12 диагностировали, если его концентрация в сыворотке крови составляла <300 пг/мл, фолиевой кислоты — <3 нг/мл.

Результаты. Уровень витамина В12 у детей с вазовагальными обмороками составил $308,73 \pm 18,31$ пг/мл и был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($447,28 \pm 22,70$ пг/мл, $p=0,000007$). Показатель фолиевой кислоты в сыворотке крови обследованных достоверно не отличался ($3,87 \pm 0,25$ нг/мл; $4,71 \pm 0,37$ нг/мл, $p=0,12$). По результатам корреляционного анализа между уровнями витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови детей с вазовагальными обмороками и основными клинико-лабораторными показателями заболевания достоверные взаимосвязи не обнаружены ($p>0,05$). Распространенность дефицита витамина В12 в группе вазовагальных обмороков составила 55,2% ($p=0,0000$), тогда как дефицит фолиевой кислоты регистрировался у 30,4% пациентов ($p=0,06$).

Выводы. У пациентов с вазовагальными обмороками отмечается достоверное снижение сывороточной концентрации витамина В12 по сравнению со здоровыми детьми, тогда как профиль фолиевой кислоты остается неизменным. Распространенность недостаточности витамина В12 у детей с вазовагальными обмороками составляет 55,2%.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, вазовагальные обмороки, витамин В12, фолиевая кислота.

Вступ

Згідно з керівництвом ACC/АНА/НRS 2017 року щодо діагностики та ведення пацієнтів із синкопальними станами (Звіт робочої групи Американського товариства кардіологів), синкопе — це симптом, який проявляється раптовою тимчасовою втратою свідомості та пов'язаний із необхідністю підтримки поступального тону, швидким та спонтанним одужанням. Імовірний механізм виникнення цього симптому — це церебральна гіпоперфузія [16].

Доведено, що вітамін В12 діє як ко-фактор для трьох ферментів — фентоламін-N-метилтрансферази (необхідна для перетворення норадреналіну в адреналін), катехол-O-метилтрансферази (необхідна для деградації катехоламінів), метилмалоніл-КоА-мутази (каталізує перетворення L-метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА в синтезі мієліну). Дефіцит вітаміну В12 супроводжується порушенням цих біохімічних реакцій, внаслідок чого зменшується мієлінізація, сповільнюється нервова провідність, підвищується рівень норадреналіну в сироватці крові [4]. Вітамін В12 необхідний для функціонування симпатичних постгангліонарних нервів, однак за дефіциту вітаміну В12 демієлінізації симпатичних волокон не спостерігається [7].

Дисфункція симпатичної нервової системи офіційно вважається основною причиною розвитку вазовагальних синкопе (ВВС) та синдрому постуральної ортостатичної тахікардії. Концентрації норадреналіну у плазмі крові дітей із позитивним тестом нахилу голови є значно вищими порівняно з дітьми з негативним тестом нахилу голови. Такі

зміни розглядаються як доказ надмірної симпатичної стимуляції у патогенезі ВВС [10]. Відносно часті спостереження розвитку ВВС у ранкові години можна віднести до циркадних змін автономної функції у дітей та підлітків із ВВС та позитивним тестом нахилу голови [8].

У низці попередніх досліджень було продемонстровано взаємозв'язок між рівнем вітаміну В12 і вегетативною дисфункцією, а також позитивний вплив добавок вітаміну В12 на поліпшення гемодинамічних та вегетативних функцій у даній групі дітей. Однак є лише поодинокі дослідження щодо розвитку дефіциту вітаміну В12 серед пацієнтів із ВВС [5,11,14]. В одному з таких досліджень серед дорослого населення було показано, що введення вітаміну В12 пацієнтам із його дефіцитом на тлі ВВС супроводжувалося покращанням симптомів вже через один та шість місяців лікування. Автори дійшли висновку, що дефіцит вітаміну В12 може супроводжуватися симптоматикою ВВС, що обґрунтовує доцільність визначення цього вітаміну у сироватці крові усім пацієнтам із синкопе [12].

Дефіцит вітаміну В12 обумовлює підвищення рівня гомоцистеїну плазми. Це відбувається внаслідок зменшення співвідношення S-аденозилметіонін/S-аденозилгомоцистеїн та впливає на синтез ДНК і переробку клітин, оскільки фолати не можуть бути утилізовані за відсутності кобаламіну [15]. Дефіцит фолатів пов'язаний з низкою захворювань. Добре відомим є те, що дефіцит фолатів призводить до макроцитарної анемії і що вживання фолієвої кислоти під час вагітності супроводжується зниженням частоти розвит-

ку дефектів нервової трубки. Однак ряд досліджень звертають увагу на те, що дефіцит фолатів асоціюється з деменцією, делірієм, периферичною нейропатією, депресією, раком та серцево-судинними захворюваннями [18].

Існують лише поодинокі повідомлення щодо вивчення профілю фолієвої кислоти у пацієнтів із ВВС. Більшість із них підтверджують нормальну концентрацію фолатів у сироватці крові цих пацієнтів [6,11,14]. Однак на отримані результати могло вплинути обов'язкове споживання населенням продуктів, фортифікованих фолієвою кислотою. Наприклад, у США фортифікація продуктів харчування фолієвою кислотою здійснюється з 1998 р. та дозволила знизити популяційний показник поширення дефіциту з 16% до 0,5% [9,18].

Беручи до уваги усі вищезазначені наукові досягнення, **метою** даного дослідження було вивчити рівні вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові дітей із ВВС.

Матеріал і методи дослідження

Основну групу склали 30 дітей віком 8–17 років із діагнозом ВВС. Для діагностики ВВС використовували діагностичні критерії Європейського товариства кардіологів (2018) [2].

Діти, які взяли участь у дослідженні, відповідали наступним критеріям включення: 1) як мінімум, один епізод ВВС впродовж останнього місяця; 2) нормальна реакція на тест активного ортостазу [17]; 3) відсутність структурних захворювань серця та даних електрокардіографії, що свідчать про аритмогенний генез синкопе; 4) відсутність на електроенцефалографії ознак епілепти-

формної активності головного мозку; 5) відсутність будь-якої іншої очевидної етіології синкопе; 6) відсутність супутніх хронічних або гострих захворювань; 7) відсутність в анамнезі прийому будь-яких препаратів вітаміну В12 та фолієвої кислоти впродовж останніх шести місяців.

Для діагностики ВВС у дітей та їх диференційної діагностики з епілепсією використовували Calgary Syncope Seizure Score і Modified Calgary Syncope Seizure Score [19].

До групи порівняння були включені 23 практично здорові дітини аналогічного віку, які не мали скарг, анамнестичних даних та клінічних ознак, що свідчили б про наявність будь-якого хронічного захворювання. Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів наведені у табл. 1.

Усі респонденти брали участь у дослідженні лише після підписання інформованої згоди дітьми та їхніми батьками. У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

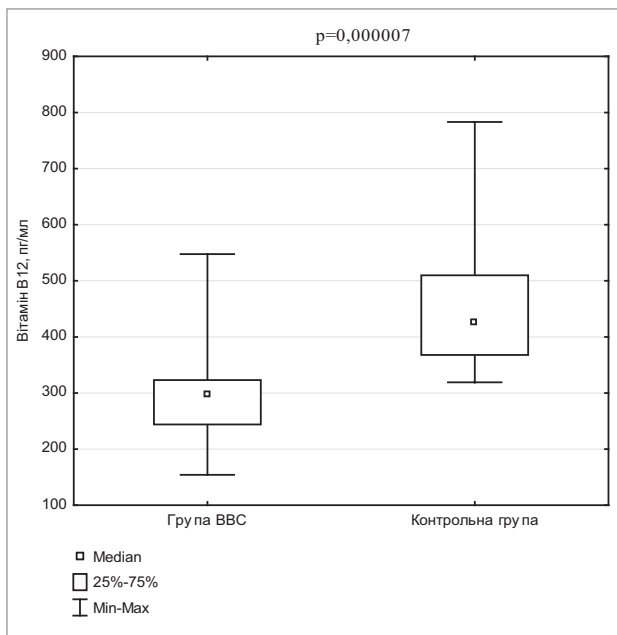
Після підписання інформованої згоди усім пацієнтам було проведено забір венозної крові у кількості 5 мл. Визначення вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові проводили за допомогою колориметричного методу імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind

Таблиця 1

Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів

Показник	Група ВВС (n=30)	Контрольна група (n=23)	p
Вік, роки	14,40±0,41	12,70±0,49	0,084720
Хлопці/дівчата, n	15/15	8/15	0,267900
Вік на момент першого синкопе, роки	13,13±0,55		
Кількість епізодів синкопе за життя, n	3,90±1,00		
Calgary Syncope Seizure Score, бали	1,40±0,41		
Modified Calgary Syncope Seizure Score, бали	-2,87±0,38		
ІМТ, кг/м ²	20,4±0,69	18,80±0,54	0,219730
ЧСС у положенні лежачи, уд/хв	71,33±1,26	72,50±1,22	0,595463
САТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	108,30±1,70	106,67±1,11	0,300314
ДАТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	68,17±1,63	65,83±1,30	0,261523
Гемоглобін, г/л	141,40±2,95	135,20±2,50	0,140482
Еритроцити, x 10 ¹² /л	4,88±1,13	4,58±0,14	0,086168

Примітки: 1. ІМТ — індекс маси тіла; ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск. 2. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна–Вітні, крім показника хлопці/дівчата, де застосовувався критерій χ^2 .

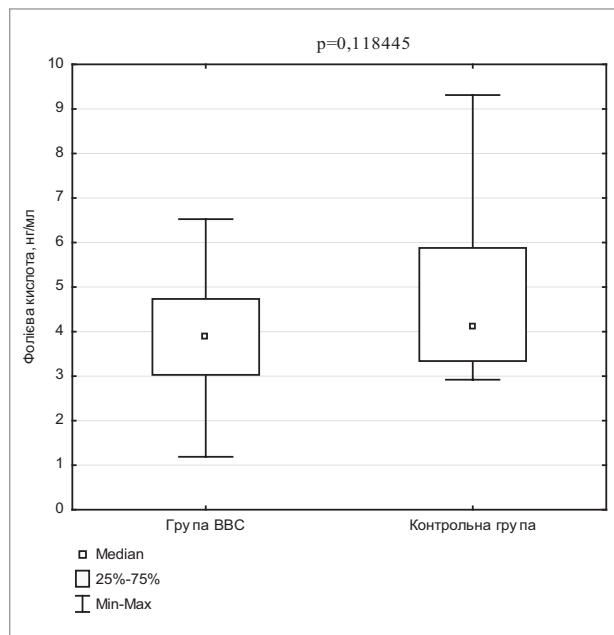


Примітка: для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна–Вітні.

Рис. 1. Концентрація вітаміну В12 у сироватці крові дітей досліджуваних груп (n=29)

(США) у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Дефіцит вітаміну В12 діагностували за умови, якщо його сироваткова концентрація становила <300 пг/мл [11,14]. Про наявність дефіциту фолієвої кислоти свідчив її показник у сироватці крові <3 нг/мл [3]. Пацієнтів із клініко-лабораторними ознаками анемії було виключено з дослідження. Збір крові проводився з вересня 2018 р. по лютий 2020 р., за винятком літніх місяців з метою нівелювання впливу сезонного чинника на рівні вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фізіологічно обумовлене підвищене споживання населенням фруктів, овочів та зелені в умовах клімату України).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичного пакету програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань представлені як середнє арифме-



Примітка: для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна–Вітні.

Рис. 2. Концентрація фолієвої кислоти у сироватці крові дітей досліджуваних груп (n=30)

тичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Порівняння між групою ВВС та контрольною групою проводили за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювався з використанням критерію χ^2 . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводився кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Значимість відмінностей брали за вірогідну при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Діти двох груп були порівнянними за результатами демографічних та клінічних показників, про що свідчать дані табл. 1. Це дозволило нівелювати вплив статі, віку, дефіциту та надлишкової маси тіла, ожиріння, підвищеного артеріального тиску чи анемії на рівні вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові обстежених.

Таблиця 2

Дескриптивна статистика профілів вітаміну В12 і фолієвої кислоти у групі ВВС та контрольній групі

Статистичний показник	Вітамін В12, пг/мл		Фолієва кислота, нг/мл	
	Група ВВС (n=30)	Контрольна група (n=23)	Група ВВС (n=30)	Контрольна група (n=23)
Медіана	297,4000	426,0000	3,8900	4,1170
Мінімум	154,3000	319,2000	1,1890	2,9200
Максимум	547,7000	783,2000	6,5260	9,3110
25-й перцентиль	244,0000	367,9000	3,0300	3,3380
75-й перцентиль	323,2000	509,8000	4,7330	5,8790

Таблиця 3

Поширеність дефіциту вітаміну В12 та фолієвої кислоти у дітей досліджуваних груп

Дефіцит показника	Група ВВС (n=30)		Контрольна група (n=23)		* χ^2	P
	n	%	n	%		
Вітамін В12	16	55,2	0	0	18,33	0,0000**
Фолієва кислота	7	30,4	1	4,3	3,66	0,0557

Примітки: * – зіставлення частотних характеристик якісних показників проводилося з використанням критерію χ^2 ; ** – $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Показник вітаміну В12 у сироватці крові дітей із щонайменше одним епізодом ВВС впродовж останнього місяця склав $308,73 \pm 18,31$ нг/мл (рис. 1) та був достовірно нижчим порівняно з контрольною групою ($447,28 \pm 22,70$ нг/мл; $p = 0,000007$).

Профілі фолієвої кислоти в обстежених групах відображені на рис. 2. Показник фолієвої кислоти у сироватці крові дітей достовірно не відрізнявся і становив $3,87 \pm 0,25$ нг/мл у групі ВВС та $4,71 \pm 0,37$ нг/мл у контрольній групі ($p = 0,118445$).

Більш докладну інформацію щодо медіани, мінімуму, максимуму, 25-го та 75-го перцентилів концентрації вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові дітей із ВВС та у контрольній групі наведено у табл. 2. За результатами кореляційного аналізу між рівнями вітаміну В12 та фолієвої кислоти у сироватці крові дітей із ВВС та основними клініко-лабораторними показниками захворювання жодних достовірних взаємозв'язків не виявлено ($p > 0,05$).

Поширеність дефіциту вітаміну В12 у групі ВВС склала 55,2%, тоді як дефіцит фолієвої кислоти реєструвався у 30,4% пацієнтів. В останньому випадку різниця була статистично не значущою порівняно зі здоровими дітьми (табл. 3). Отримані результати збігаються з результатами інших досліджень у цій галузі [11,14].

За даними літератури, поширеність дефіциту вітаміну В12 серед підлітків та молодих людей значно вища, ніж у популяції загалом. Це може бути пов'язано з дисбалансом між підвищеною потребою у вітаміні В12 та зниженим його споживанням. Підвищена потреба у вітаміні В12 обумовлена швидким ростом у даний період розвитку, тоді як знижене споживання відбувається через неадекватне вжи-

вання їжі, часто пов'язане з ожирінням та використанням таких препаратів, як метформін, оральні контрацептиви та інгібітори протонної помпи [1,13].

Дефіцит вітаміну В12 викликає зниження мієлінізації, сповільнення нервової провідності, підвищення сироваткової концентрації норадреналіну. Усі ці фактори можуть впливати на порушення функцій автономної нервової системи, яка безпосередньо залучена у генез ВВС [14]. Отримані нами результати щодо зниження рівнів вітаміну В12 в основній групі пацієнтів є ще одним підтвердженням ймовірної участі кобаламіну у патогенезі ВВС.

Беручи до уваги виявлені особливості профілю вітаміну В12 у дітей із ВВС, вважаємо за необхідне визначення рівня кобаламіну у сироватці крові усім хворим із щонайменше одним епізодом ВВС у анамнезі. Перспективним напрямком розвитку науки у даній галузі є поглиблене вивчення можливих патогенетичних взаємозв'язків між дефіцитом вітаміну В12 та частотою синкопальних станів, а також ефективності використання препаратів вітаміну В12 у профілактиці та лікуванні повторних ВВС.

Висновки

У пацієнтів із ВВС відмічається достовірне зниження сироваткової концентрації вітаміну В12 порівняно із здоровими дітьми, тоді як профіль фолієвої кислоти залишається незмінним. Поширеність недостатності вітаміну В12 у дітей із ВВС становить 55,2%.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Дослідження проводилося виключно з ініціативи автора та не було фінансоване жодною організацією чи грантом.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Azevedo FR, Brito BC. (2012). Influence of nutritional variables and obesity on health and metabolism. *Rev Assoc Med Bras.* 58: 714–23.
2. Brignole M, Moya A, Lange FJ et al. (2018). ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal.* 39(21): 1883–1948.
3. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. (2014, Aug). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology.* 166(4): 496–513. doi: 10.1111/bjh.12959
4. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. (2015). Vitamin B12 and perinatal health. *Adv Nutr.* 6: 552–63.
5. Ghaznain M, Donnelly TM, Halpenny L. (2017). 019 Tilt Table Test Outcome in the Diagnosis and Prevalence of Syncope in Patients with Vitamin D and Vitamin B12 Deficiency. *Age and Ageing.* 46(3): 13–59.
6. Gulacti U, Lok U, Hatipoglu S et al. (2014). Assessment of vitamin B12 and folic acid deficiency in emergency department as a cause of acute presentation of dizziness. *Acta Medica Mediterranea.* 30: 771–774.
7. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. (2010). Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. *Int J Med Sci.* 7: 62–7.
8. Kula S, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Saygili A. (2005). Distribution of syncope episodes in children and adolescents with neurally mediated cardiac syncope through the day. *Europace.* 7: 634–7.
9. McDowell MA, Lacher DA, Pfeiffer CM et al. (2008). Blood folate levels: the latest NHANES results. *NCHS Data Brief.* (6): 1–8.
10. Olgunturk R, Turan L, Tunaoglu FS et al. (2003). Abnormality of the left ventricular sympathetic nervous function assessed by I123 metaiodobenzylguanidine imaging in pediatric patients with neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 26: 1926–30.
11. Oner T, Guven B, Tavli V et al. (2014). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Vitamin B12 Deficiency in Adolescents. *Pediatrics.* 133(1): 138–142.
12. Parekh S, Sastry BKS, Narasimhan C, Arora H. (2018). To Study Vitamin B12 Deficiency and Response to Treatment in Patients Presenting With Vasovagal Syncope. *J Cardiol.* 2(5): 000134/
13. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S et al. (2013). How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 71: 110–7.
14. Pektaş A, Koken R, Koca HB. (2018). Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* 27: 176–181.
15. Serin HM, Arslan EA. (2019). Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat.* 58(2): 295–302.
16. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG et al. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 136(5): e25–e59.
17. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y et al. (2009). Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int.* 51: 169–179.
18. Theisen-Toupal J, Horowitz GL, Breu AC. (2013). Utility, charge, and cost of inpatient and emergency department serum folate testing. *J. Hosp. Med.* 2013;2: 91–95.
19. Zou R, Wang S, Zhu L et al. (2017). Calgary score and modified Calgary score in the differential diagnosis between neurally mediated syncope and epilepsy in children. *Neuro Sci.* 38(1): 143–149.

Відомості про авторів:

Ковальчук Тетяна Анатоліївна – к. мед. н., доц. каф. педіатрії №2 Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2455-3278>.
Стаття надійшла до редакції 11.03.2019 р.; прийнята до друку 10.04.2020 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-xxxxxxxx>.

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

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

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

УДК 616.155.392-036.11-053.2-036.8

Н.И. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, И.Н. Поддубная^{1,2}, Х. Чайка^{1,2}

Качество жизни детей, страдающих острым лейкозом

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):39-45; doi 10.15574/SP.2020.107.39

For citation: Makieieva NI, Odinets YuV, Poddubnaya IM, Chayka K. (2020). Quality of life in children suffering from acute leukemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 39-45; doi 10.15574/SP.2020.107.39

Острый лейкоз по-прежнему относится к одной из сложных и актуальных проблем детской гематологии в связи с возрастающей распространенностью заболевания, тяжестью течения, сложностью терапии и возможными ее осложнениями, отягощающими прогноз заболевания. Качество жизни ребенка, страдающего онкогематологическим заболеванием, включает в себя субъективную оценку его благополучия, что для него важнее объективных показателей.

Цель: получение индивидуальной информации о реакции ребенка на заболевание и проведение полихимиотерапии для оценки не только показателей физического, но и психологического, эмоционального и социального состояния.

Материалы и методы. С помощью специальных опросников оценены физическая, социальная, эмоциональная активность и активность в детском саду/школе детей, страдающих острым лейкозом в периоде ремиссии.

Результаты. Все формы активности у детей, страдающих острым лейкозом, были в той или иной степени нарушены даже в фазе ремиссии.

Выводы. Оценка качества жизни является важным критерием определения эффективности лечения и обязательно должна проводиться у онкогематологических пациентов, поскольку даже в фазе ремиссии им требуется психологическая поддержка.

Исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследований утвержден Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, качество жизни, острый лейкоз.

Quality of life in children suffering from acute leukemia

NI. Makieieva^{1,2}, Yu.V. Odinets^{1,2}, IM. Poddubnaya^{1,2}, K. Chayka^{1,2}

¹Kharkiv Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

Acute leukemia is still one of the most complex and urgent problems of pediatric hematology due to the increasing incidence of the disease, the severity of the disease, the complexity of therapy and its possible complications that aggravate the prognosis of the disease. The quality of life of a child suffering from an oncohematological disease includes a subjective assessment of his well-being, which is more important for him than objective indices.

The aim: obtaining individual information about the child's reaction to the disease and performing polychemotherapy for assessment of not only the indices of physical, but also the psychological, emotional and social condition.

Materials and methods. With the help of special questionnaires, physical, social, emotional activity and activity in kindergarten/school of children suffering from acute leukemia in the period of remission were assessed.

Results. All forms of activity in children suffering from acute leukemia were more or less disturbed even in the remission phase.

Conclusions. Assessment of quality of life is an important criterion for determining the effectiveness of treatment, and it must obligatory be performed in oncohematological patients, since even in the remission phase they need psychological support.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, quality of life, acute leukemia.

Якість життя дітей, які страждають на гострий лейкоз

Н.І. Макеєва^{1,2}, Ю.В. Одинець^{1,2}, І.М. Піддубна^{1,2}, К. Чайка^{1,2}

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Гострий лейкоз, як і раніше, належить до однієї з складних і актуальних проблем дитячої гематології в зв'язку зі зростаючою поширеністю захворювання, тяжкістю перебігу, складністю терапії і можливими її ускладненнями, які обтяжують прогноз захворювання. Якість життя дитини, яка страждає на онкогематологічне захворювання, включає в себе суб'єктивну оцінку його благополуччя, що для неї важливіше об'єктивних показників.

Мета: отримання індивідуальної інформації щодо реакції дитини на захворювання і проведення поліхіміотерапії для оцінки не тільки показників фізичного, а й психологічного, емоційного і соціального стану.

Матеріали і методи. За допомогою спеціальних запитальників оцінені фізична, соціальна, емоційна активність та активність у дитячому садку/школі дітей, які страждають на гострий лейкоз у періоді ремісії.

Результати. Усі форми активності у дітей, які страждають на гострий лейкоз, були в тій чи іншій мірі порушені навіть у фазі ремісії.

Висновки. Оцінка якості життя є важливим критерієм визначення ефективності лікування і обов'язково повинна проводитися у онкогематологічних пацієнтів, оскільки навіть у фазі ремісії їм потрібна психологічна підтримка.

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

На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, якість життя, гострий лейкоз.

Введение

Среди онкогематологических заболеваний на долю лейкозов у детей приходится 38–40% [8]. Внедрение современных программ лечения острых лейкозов (ОЛ) у детей, а также общегосударственных программ «Онкология» и «Украина — детям» позволило достичь 70%-ной выживаемости этой категории больных. Говоря о лечении лейкозов у детей, мы, как правило, говорим о контроле патологического процесса (остановка прогрессирования болезни, эрадикация опухолевых клеток, предупреждение внекостномозговых поражений), проблемы же пациента, выходящие за данные рамки, отходят на задний план, в то время как восстановление всех составляющих здоровья пациента является важнейшей задачей врача. Однако выживаемость не является синонимом полного здоровья.

Качество жизни (КЖ), как один из новых критериев эффективности лечения, впервые было сформулировано в 1977 г., а затем эксперты Межнародного центра исследования качества жизни разработали концепцию исследования КЖ [2].

По определению ВОЗ, понятие «качество жизни» включает в себя физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания [10]. В настоящее время исследование КЖ используется для индивидуального контроля состояния пациента до и после лечения, разработки принципов паллиативной терапии, оценки эффективности программ лечения и профилактики, экспертизы новых лекарственных препаратов, определения прогноза для выживаемости и т.д.

Количества публикаций, посвященных исследованию КЖ, удваиваются каждые пять лет. Особенностью КЖ онкологических больных является то, что их субъективные ощущения могут быть незаметны лечащему врачу, хотя самому пациенту субъективное улучшение самочувствия и КЖ важнее объективных изменений [9].

Качество жизни в педиатрии — это восприятие и оценка ребенком различных сфер жизни, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании [1].

Исследование КЖ в педиатрии имеет свои особенности. Так, КЖ у ребенка младше 5 лет оценивают родители либо другие лица из его окружения — это так называемый проху-*report*.

После 5 лет КЖ оценивают как родители, либо другие лица из его окружения, так и сами дети — это так называемый *self-report*. Причем зачастую оценки родителей и детей не совпадают — это так называемое *cross-informant variance*.

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

Цель: получение индивидуальной информации о реакции ребенка на заболевание и проведение полихимиотерапии для оценки не только показателей физического, но и психологического, эмоционального и социального состояния.

Материалы и методы исследований

Для оценки КЖ у детей, страдающих ОЛ, мы разработали опросники, прототипом которых являлся международный опросник PedsQL 4.0, на которые получены авторские свидетельства [3–7].

Перед проведением опроса родителям и детям в доступной форме было объяснено, для чего проводится изучение КЖ, получено информированное согласие родителей и детей старше 7 лет на участие в исследовании, соблюдались общепринятые деонтологические правила при работе с детьми и их родителями, разъяснялись непонятные вопросы, особо отмечалось право ребенка и (или) родителей не отвечать на те или иные вопросы или в любой момент отказаться от участия в исследовании.

Приводим примеры анкет-опросников для детей разного возраста. Так, в анкете-опроснике для детей 8–12 лет и их родителей вопросы были идентичными, добавлялись лишь вопросы о работе с компьютером. В анкете-опроснике для детей 12–18 лет и их родителей вводился вопрос о наличии нарушений менструального цикла у девочек и о наличии поллюций и эрекции у мальчиков.

Ответам на вопросы присваивались баллы по шкале от 0 до 4, а затем они инвертировались в процентную шкалу от 0 до 100%, как показано в табл. 1. При этом 71–100% соответствовал оптимальный, 51–70% — средний, 50% и меньше — низкий уровень КЖ.

Под нашим наблюдением находилось 47 детей в возрасте от 2-х до 18-ти лет, страдающих острым лимфобластным лейкозом, из них в возрасте 2–5 лет — 17 детей (1 группа),

Анкета-опросник для родителей детей в возрасте 2–5 лет

За прошедший МЕСЯЦ насколько велики у Вашего ребенка были проблемы

Физическое функционирование	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Трудно ли Вашему ребенку выполнять физическую нагрузку (ходить пешком, бегать)	0	1	2	3	4
2. Беспокоят ли Вашего ребенка боли (в животе, в костях, головные боли, в другом месте)	0	1	2	3	4
3. Бывают ли у Вашего ребенка кровотечения (носовые, десневые, кишечные)	0	1	2	3	4
4. Бывает ли у Вашего ребенка сыпь на коже	0	1	2	3	4
5. Бывают ли у Вашего ребенка потери сознания	0	1	2	3	4
6. Нарушен ли у Вашего ребенка сон	0	1	2	3	4
7. Беспокоят ли Вашего ребенка тошнота или рвота	0	1	2	3	4
8. Снижен ли у Вашего ребенка аппетит	0	1	2	3	4
9. Чувствует ли Ваш ребенок слабость	0	1	2	3	4
Эмоциональная активность	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Беспокоят ли Вашего ребенка страхи	0	1	2	3	4
2. Часто ли капризничает ли Ваш ребенок	0	1	2	3	4
3. Часто ли у Вашего ребенка бывает плохое настроение	0	1	2	3	4
4. Часто ли Ваш ребенок плачет	0	1	2	3	4
5. Насколько негативно Ваш ребенок относится к необходимости регулярно посещать врача, сдавать анализы, подолгу находиться в больнице	0	1	2	3	4
6. Чувствует ли Ваш ребенок безразличие, апатию.	0	1	2	3	4
7. Бывают ли у Вашего ребенка приступы агрессии (он хочет что-нибудь сломать, кого-нибудь ударить)	0	1	2	3	4
Социальная активность	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Трудно ли Вашему ребенку общаться со здоровыми сверстниками	0	1	2	3	4
2. Другие дети не хотят дружить с Вашим ребенком из-за его/ее болезни	0	1	2	3	4
3. Другие дети дразнят Вашего ребенка из-за его/ее болезни	0	1	2	3	4
4. Ваш ребенок не может делать то, что другие дети его/ее возраста могут	0	1	2	3	4
5. Ваш ребенок отстает от других детей в играх	0	1	2	3	4
6. В играх Ваш ребенок лидер или подчиненный (подчеркнуть)	0	1	2	3	4
Активность в детском саду	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Вашему ребенку трудно концентрировать внимание в детском саду	0	1	2	3	4
2. Вашему ребенку трудно выучить стихи и песенки	0	1	2	3	4
3. Ваш ребенок негативно относится к необходимости пропускать посещения детского сада из-за необходимости визита к врачу или в больницу либо из-за плохого самочувствия	0	1	2	3	4

Анкета-опросник для детей в возрасте 5–8 лет

За прошедший МЕСЯЦ насколько велики у тебя были проблемы

Физическое функционирование	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Трудно ли тебе выполнять физическую нагрузку (ходить пешком более 30 минут, бегать, делать зарядку, заниматься спортом, поднимать тяжести, делать домашнюю уборку)	0	1	2	3	4
2. Беспокоят ли тебя боли (в животе, в костях, головные боли, в другом месте)	0	1	2	3	4
3. Бывают ли у тебя кровотечения (носовые, десневые, кишечные)	0	1	2	3	4
4. Бывает ли у тебя сыпь на коже	0	1	2	3	4
5. Беспокоят ли тебя головокружения или потери сознания	0	1	2	3	4
6. Нарушен ли у тебя сон	0	1	2	3	4
7. Беспокоят ли тебя тошнота или рвота	0	1	2	3	4
8. Снижен ли у тебя аппетит	0	1	2	3	4
9. Чувствуешь ли ты слабость	0	1	2	3	4
Эмоциональная активность	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Беспокоят ли тебя страхи (за здоровье, за свою судьбу, за жизнь)	0	1	2	3	4
2. Чувствуешь ли ты раздражительность, злость, обиду	0	1	2	3	4
3. Чувствуешь ли ты грусть, скуку, плохое настроение	0	1	2	3	4
4. Часто ли ты плачешь	0	1	2	3	4
5. Беспокоит ли тебя необходимость регулярно посещать врача, сдавать анализы, подолгу находиться в больнице	0	1	2	3	4
6. Чувствуешь ли ты безразличие, апатию.	0	1	2	3	4
7. Бывают ли у тебя приступы агрессии (хочется что-нибудь сломать, кого-нибудь ударить)	0	1	2	3	4
Социальная активность	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Трудно ли тебе общаться со здоровыми сверстниками	0	1	2	3	4
2. Другие дети не хотят дружить с тобой из-за твоей болезни	0	1	2	3	4
3. Другие дети дразнят тебя из-за твоей болезни	0	1	2	3	4
4. Ты не можешь делать то, что другие дети твоего возраста могут	0	1	2	3	4
5. Ты отстаешь от других детей в играх	0	1	2	3	4
6. В играх ты лидер или подчиненный (подчеркнуть)	0	1	2	3	4
Активность в школе и в детском саду	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Тебе трудно концентрировать внимание в детском саду или школе	0	1	2	3	4
2. Тебе трудно выучить стихи и песенки	0	1	2	3	4
3. Тебе сложно делать уроки	0	1	2	3	4
4. Другие дети плохо относятся к тебе из-за низкой успеваемости	0	1	2	3	4
5. Родители/учителя ругают тебя за плохие оценки	0	1	2	3	4
6. Тебя беспокоит необходимость пропускать посещения детского сада или занятий в школе из-за необходимости визита к врачу или в больницу либо из-за плохого самочувствия	0	1	2	3	4

Таблиця 1

Шкала интерпретации оценки качества жизни у детей, страдающих ОЛ

Оценка	Выбранный ответ	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
	Начальная оценка		0	1	2	3
Баллы, конвертированные в шкалу от 0 до 100%		100	75	50	25	0

в возрасте 5–8 лет – 12 детей (2 группа), в возрасте 8–12 лет (3 группа) – 5 детей, в возрасте 12–18 лет (4 группа) – 13 детей. Все дети и (или) их родители опрошены в периоде первой гематологической ремиссии.

Результаты исследований и их обсуждение

Распределение детей по КЖ проводили с учетом физической, социальной, эмоциональной активности и активности в школе и (или) в детском саду (табл. 2).

В 1-й группе мальчиков было 10, девочек – 7, средний возраст составил 4,3 года. Физическая активность у 1 (5,9%) ребенка соответствовала низкому КЖ, у 4-х (23,5%) – среднему, у 13 (70,6%) – оптимальному. Социальная активность соответствовала низкому КЖ также у 1 (5,9%) ребенка, среднему – у 3 (17,6%) детей, у 13 (76,5%) – оптимальному. Активность в детском саду соответствовала низкому уровню жизни у 1 (10%) ребенка, у остальных 9 (90%) была оптимальной (8 детей не посещали детский сад). Эмоциональная активность соответствовала низкому КЖ у 4 (23,5%) детей, среднему – у 5 (29,4%), оптимальному – у 8 (47,1%).

Во 2-й группе мальчиков было 7, девочек – 5, средний возраст составил 7,7 года. Физическая активность у 2-х (16,7%) детей соответствовала низкому КЖ, еще у 2-х (16,7%) –

среднему, у 8 (66,6%) – оптимальному. Социальная активность соответствовала среднему КЖ у 2 (16,7%) детей, у 10 (83,3%) – оптимальному. Активность в школе соответствовала среднему КЖ у 1 (8,3%) ребенка, у остальных 11 (91,7%) была оптимальной. Эмоциональная активность соответствовала низкому КЖ у 6 (50%) детей, среднему – у 3 (25%), и только у 3 (25%) – оптимальному.

В 3-й группе – самой малочисленной – мальчиков было 3, девочек – 2, средний возраст составил 10,5 лет. В данной группе все показатели (физической, социальной, эмоциональной активности и активности в школе) соответствовали оптимальному уровню, только у одного ребенка эмоциональная активность соответствовала среднему уровню, и у одного ребенка активность в школе соответствовала низкому уровню КЖ (возможно, это связано с течением заболевания, во время которого у ребенка неоднократно отмечались судороги). Однако о закономерностях говорить не приходится из-за малочисленности группы.

В 4-й группе мальчиков было 7, девочек – 6, средний возраст составил 15,5 лет. Физическая активность соответствовала низкому КЖ у 1 (7,7%) ребенка, у 2 (15,4%) – среднему, у 10 (76,9%) – оптимальному. Социальная активность соответствовала среднему КЖ у 1 (7,7%) ребенка, у 12 (92,3%) – оптимальному. Активность в школе соответствовала низкому уровню

Таблиця 2

Распределение детей по КЖ (%)

Группа	КЖ	Физическая активность	Социальная активность	Активность в детском саду/школе	Эмоциональная активность
1	низкое	5,9	5,9	10	23,5
	среднее	23,5	17,6	—	29,4
	оптимальное	70,6	76,5	90	47,1
2	низкое	16,7	—	—	50
	среднее	16,7	16,7	8,3	25
	оптимальное	66,6	83,3	91,7	25
3	низкое	—	—	20	7,7
	среднее	—	—	—	7,7
	оптимальное	100	100	80	84,6
4	низкое	7,7	—	7,7	7,7
	среднее	15,4	7,7	7,7	53,9
	оптимальное	76,9	92,3	84,6	38,4

КЖ у 1 (7,7%) ребенка, еще у 1 (7,7%) — среднему и у 11 (84,6%) оптимальному. Эмоциональная активность соответствовала низкому КЖ у 1 (7,7%) ребенка, у 7 (53,9%) — среднему и только у 5 (38,4%) — оптимальному.

Из приведенных данных следует, что физическая активность оценивалась наиболее низко в возрастной группе 5–8 лет, что, вероятно, связано с переходом из детского сада в школу и возрастанием нагрузок, с которыми дети справлялись не очень успешно.

Социальная активность наиболее низко оценивалась в возрастной группе 2–5 лет, что, очевидно, связано со слабой адаптацией детей в детском коллективе из-за длительного времени, которое они проводили в лечебном учреждении.

Интересно отметить, что активность детей в детском саду и (или) школе не была нарушена ни в одной группе, что можно объяснить опять-таки длительным пребыванием детей в стационаре, где они много читают и пользуются компьютерами, что развивает их, но индивидуально, не улучшая социальную адаптацию.

Самые впечатляющие данные получены при оценке КЖ в отношении эмоциональной активности, хотя ее составляющие отличались у детей младшей и старшей возрастной групп. В группе детей 2–5 лет доминировал страх перед болью и невозможность избежать этой боли, в связи с чем дети были капризны, много плакали, хуже спали по ночам и даже были агрессивны. КЖ по этой составляющей оценили как низкое 23,5% респондентов и как среднее — 29,4%, то есть более половины детей, несмотря на хорошие показатели по другим видам активности, испытывали эмоциональный стресс. В группе детей 5–8 лет показатели еще ухудшились, поскольку если для детей 2–5 лет не существует страха смерти, то дети в возрасте 5–8 лет уже понимают, что жизнь может оборваться, и это накладывает свой отпечаток на их эмоциональную сферу. В этой возрастной группе 50% детей указали КЖ по эмоциональной составляющей как низкое, и еще 25% — как среднее. Таким образом, только 25% детей считали свою эмоциональную активность оптимальной. По группе детей 8–12 лет выводы сделать сложно из-за малочисленности группы. В группе детей 12–18 лет оптимальной свою эмоциональную активность считали только 38,4% детей. Оценка данного феномена неоднозначна: это очень сложный и противоречивый возраст, когда подростки пытаются переосмыслить свою жизнь с учетом

ограничений, накладываемых болезнью, иногда скрывают свои переживания от родителей, но нередко выплескивают свои эмоции в дневниках.

Таким образом, эмоциональная активность детей, страдающих ОЛ, оказалась наиболее уязвимой во всех возрастных группах, несмотря на вступление в фазу ремиссии.

При сравнении оценок КЖ самими детьми и их родителями в возрастной группе 5–8 лет родители оценили все параметры ниже, чем дети: физическую активность — 25%, социальную активность — 50%, активность в детском саду или школе — 43,8% и эмоциональную — 25% родителей. По группе детей 8–12 лет выводы сделать сложно из-за малочисленности группы. В возрастной группе 12–18 лет физическую, социальную и эмоциональную активность 40% родителей оценили ниже, чем дети. Активность в школе 20% родителей оценили ниже, а 20% — выше, чем дети, что отражает более пристрастный подход взрослых к оцениваемым параметрам.

Выводы

1. Оценка КЖ является важным критерием определения эффективности лечения и должна быть общепризнанной.

2. Физическая активность оценивалась наиболее низко в возрастной группе 5–8 лет, что, вероятно, связано с переходом из детского сада в школу и возрастанием нагрузок, с которыми дети справлялись не очень успешно.

3. Социальная активность наиболее низко оценивалась в возрастной группе 2–5 лет, что, очевидно, связано со слабой адаптацией детей в детском коллективе из-за длительного времени, которое они проводили в лечебном учреждении.

4. Активность в детском саду и (или) школе у детей не была нарушена ни в одной группе, что можно объяснить опять-таки длительным пребыванием детей в стационаре, где они много читают и пользуются компьютерами, что развивает их, но индивидуально, не улучшая социальную адаптацию.

5. Эмоциональная активность детей, страдающих ОЛ, оказалась наиболее уязвимой во всех возрастных группах, невзирая на вступление в фазу ремиссии.

6. Даже в фазе ремиссии пациенты испытывают ряд проблем, для решения которых им нужна психологическая поддержка, в связи с чем целесообразно иметь в штате сотрудников гематологического отделения психолога.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bai G, Herten MH, Landgraf JM, Korfae JI, Raat H. (2017). Childhood chronic conditions and health-related quality of life: Findings from a large population-based study. *PLoS ONE*. 12(6): 1–14.
2. Novik AA, Ionova TI. (2012). Guidelines for the study of the quality of life in medicine. 3rd ed. Revised. and enlarged. Ed. Yu.L. Shevchenko. M.: 528. [Новик АА, Ионова ТИ. (2012). Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е изд., перераб. и доп. Ред. Ю.Л. Шевченко. М.: 528.
3. Odinets YuV, Makieieva NI, Poddubnaya IN. (2016). Scientific work «Questionnaire for parents of children aged 2–5 years suffering from acute leukemia (supplement to the medical card of an inpatient or history of the child)». Author's certificate No. 66942 d/d 18.10.2016. [Одинец ЮВ, Макеева НИ, Поддубная ИН. (2016). Научный труд «Анкета-опросник для родителей детей в возрасте 2–5 лет, страдающих острым лейкозом» (дополнение к медицинской карте стационарного больного или истории развития дитини). Авторское свидетельство №66942 від 18.10.2016 р.].
4. Odinets YuV, Makieieva NI, Poddubnaya IN. (2017). Scientific work «Questionnaire in two parts. I. For children aged 5–8 years suffering from acute leukemia; II. For parents of children aged 5–8 years suffering from acute leukemia (supplement to the medical card of an inpatient or history of the child)». Author's certificate No. 69202 d/d 03.01.2017. [Одинец ЮВ, Макеева НИ, Поддубная ИН. (2017). Научный труд «Анкета-опитувальник у двох частинах. I. Для дітей віком 5–8 років, які страждають на гострий лейкоз; II. Для батьків дітей у віці 5–8 років, які страждають на гострий лейкоз (додаток до медичної карти стационарного хворого або історії розвитку дитини). Авторське свідоцтво №69202 від 03.01.2017 р.].
5. Odinets YuV, Makieieva NI, Poddubnaya IN. (2017). Scientific work «Questionnaire in two parts. I. For children aged 8–12 years suffering from acute leukemia; II. For parents of children aged 8–12 years suffering from acute leukemia (supplement to the medical card of an inpatient or the history of the child's development)». Author's certificate No 71337 d/d 07.04.2017. [Одинец ЮВ, Макеева НИ, Поддубная ИН. (2017). Научный труд «Анкета-опитувальник у двох частинах. I. Для дітей віком 8–12 років, які страждають на гострий лейкоз; II. Для батьків дітей у віці 8–12 років, які страждають на гострий лейкоз (додаток до медичної карти стационарного хворого або історії розвитку дитини). Авторське свідоцтво №71337 від 07.04.2017 р.].
6. Odinets YuV, Makieieva NI, Poddubnaya IN. (2017). Scientific work «Questionnaire in two parts. I. For children aged 12–18 years suffering from acute leukemia; II. For parents of children aged 12–18 suffering from acute leukemia (supplement to the medical card of an inpatient or history of the child)». Author's certificate No. 74572 d/d 07.11.2017. [Одинец ЮВ, Макеева НИ, Поддубная ИН. (2017). Научный труд «Анкета-опитувальник у двох частинах. I. Для дітей віком 12–18 років, які страждають на гострий лейкоз; II. Для батьків дітей у віці 12–18 років, які страждають на гострий лейкоз (додаток до медичної карти стационарного хворого або історії розвитку дитини). Авторське свідоцтво №74572 від 07.11.2017 р.].
7. Varni JW. (2017). Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) Mapi Research Trust: 146.
8. Vilchevskaya EV, Kolomenskaya SA, Marchenko EN. (2014). Acute leukemia in children. *Child's health*. 6 (57): 113–117. [Вильчевская ЕВ, Коломенская СА, Марченко ЕН. (2014). Острый лейкоз у детей. *Здоровье ребенка*. 6(57): 113–117].
9. Wang Z, Mo L, Jiang X et al. (2018). A quality-of-life system to evaluate children with leukemia in China. *Medicine*. 97(36): 12119.
10. World Health Organization (1986). Cancer pain relief. Geneva: WHO: 5–26.

Відомості про авторів:

Максева Наталія Іванівна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>

Одинець Юрій Васильович – д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0002-8944-9909>

Піддубна Ірина Миколаївна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0002-9399-0327>

Чайка Христина – аспірант каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93.

Стаття надійшла до редакції 26.11.2019 р.; прийнята до друку 03.04.2020 р.

УДК 616.83-008.5-053.2-085.2-07-036.86

М.Є. Маменко¹, І.В. Романкевич¹, Г.А. Шлєєнкова²

Порушення розумового розвитку дитини: причини та можливості попередження

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107): 46-53; doi 10.15574/SP.2020.107.46

For citation: Mamenko ME, Romankevych IV, Shlieienkova HO. (2020). Childhood mental developmental disorders: causes and possibilities of prevention. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 46-53; doi 10.15574/SP.2020.107.46

Порушення розумового розвитку, або розумова відсталість, є не тільки тяжким випробуванням для дитини та її родини, але й проблемою для системи охорони здоров'я країни. Відсутність єдиної термінології та уніфікованих підходів до діагностики не дають змоги визначити реальні масштаби проблеми, але вважається, що розумова відсталість спостерігається приблизно в 1–3% населення світу та переважає у країнах із низьким і середнім рівнем доходів.

Розумова відсталість може маніфестувати в дітей різного віку, мати різний ступінь виразності та різний потенціал ефективності корекції, що робить своєчасну діагностику важливою, але й досить складним завданням. Підходи до виявлення порушень розумового розвитку різняться залежно від віку дитини.

Мета — ознайомити широке коло лікарів із принципами діагностики, можливого медикаментозного втручання та реабілітації дітей із порушеннями розумового розвитку.

Висвітлено такі основні питання: найчастіші причини порушень розумового розвитку; вплив неповноцінного харчування на розвиток розумової відсталості; діагностика порушень розумового розвитку в дітей різного віку; важливі елементи об'єктивного обстеження у виявленні порушень розумового розвитку; оцінка інтелекту з розрахунком коефіцієнта IQ; можливості профілактики та корекції порушень розумового розвитку у дітей.

Затримка розумового розвитку має залишатися в центрі особливої уваги лікарів різних спеціальностей з огляду на широкий спектр причин, які до неї призводять. Особлива роль у питаннях вчасної діагностики порушень ментальних функцій, виявлення можливих причин, створення плану обстеження належить фахівцям загальної практики. Від них також залежить профілактика форм розумової недостатності, пов'язаних із нераціональним харчуванням, недостатньою увагою з боку батьків до виховання дитини, впливом різних факторів середовища. У багатьох випадках розумову відсталість і загальні порушення розвитку легше попередити, ніж лікувати.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Ключові слова: порушення розумового розвитку, діти, діагностика, лікування, реабілітація.

Childhood mental developmental disorders: causes and possibilities of prevention

ME. Mamenko¹, IV. Romankevych¹, HO. Shlieienkova²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Mental deficiency or mental retardation is not only a challenging ordeal for a child and their family, but also a problem for any country's health care system. The lack of common terminology and unified diagnostic approaches does not allow us to determine the real extent of the problem, but it is estimated that mental retardation is observed in about 1–3% of the world's population and prevails in low and middle income countries.

Mental retardation can manifest in children of different ages; it can have different degrees of severity and different potential for correction efficiency, which makes timely diagnosis an important but also a challenging task. Approaches to identifying mental development disorders vary depending on the age of the child.

The aim is to familiarize a wide audience of doctors with the principles of diagnosis, possible medical intervention and rehabilitation of children with mental disorders.

The following main issues are discussed: common causes of impaired mental development; the influence of malnutrition on the development of mental retardation; diagnosis of mental development disorders in children of different ages; important elements of an objective examination in identifying impaired mental development; intelligence assessment with the IQ coefficient calculation; opportunities for prevention and correction of mental development disorders in children.

Mental development retardation should be in the spotlight of attention of doctors of various specialties, taking into account the wide range of causes leading to it. General practitioners have a special role in issues of timely diagnosis of mental disorders, identification of possible causes, and creation of a survey plan.

The prevention of forms of mental deficiency associated with malnutrition, insufficient parental attention to the upbringing of the child, and the influence of various environmental factors also depend on them. In many cases, mental retardation and general developmental disorders are easier to prevent than to treat.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: mental development disorders, children, diagnosis, treatment, rehabilitation.

Нарушения умственного развития ребенка: причины и возможности предупреждения

М.Е. Маменко¹, И.В. Романкевич¹, А.А. Шлєєнкова²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Нарушения умственного развития, или умственная отсталость, является не только тяжелым испытанием для ребенка и его семьи, но и проблемой для системы здравоохранения страны. Отсутствие единой терминологии и унифицированных подходов к диагностике не позволяют определить реальные масштабы проблемы, но считается, что умственная отсталость встречается приблизительно у 1–3% населения мира и преобладает в странах с низким и средним уровнем доходов.

Умственная отсталость может манифестировать у детей разного возраста, иметь разную степень выраженности и разный потенциал эффективности коррекции, что делает своевременную диагностику важной, но и достаточно сложной задачей. Подходы к выявлению нарушений умственного развития отличаются в зависимости от возраста ребенка.

Цель — познакомить широкий круг врачей с принципами диагностики, возможного медикаментозного вмешательства и реабилитации детей с нарушениями умственного развития.

Освещены такие основные вопросы: наиболее частые причины нарушений умственного развития; влияние неполноценного питания на развитие умственной отсталости; диагностика нарушений умственного развития у детей разного возраста; важные элементы объективного обследования в выявлении нарушений умственного развития; оценка интеллекта с расчетом коэффициента IQ; возможности профилактики и коррекции нарушений умственного развития у детей.

Задержка умственного развития должна оставаться в центре внимания врачей разных специальностей в силу широкого спектра приводящих к ней причин. Особая роль в вопросах своевременной диагностики нарушений ментальных функций, выявления возможных причин, создания плана обследования принадлежит специалистам общей практики. От них также зависит профилактика тех форм умственной недостаточности, которые связаны с нерациональным питанием, недостаточным вниманием со стороны родителей к воспитанию ребенка, влиянием разных факторов среды. Во многих случаях умственную отсталость и общие нарушения развития легче предупредить, чем лечить.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нарушения умственного развития, дети, диагностика, лечение, реабилитация.

Порушення розумового розвитку, або розумова відсталість, є не тільки тяжким випробуванням для дитини та її родини, але й проблемою для системи охорони здоров'я країни. Відсутність єдиної термінології та уніфікованих підходів до діагностики не дають змоги визначити реальні масштаби проблеми, але вважається, що розумова відсталість спостерігається приблизно у 1–3% населення світу та переважає у країнах із низьким і середнім рівнем доходів [11,17]. За даними експертів American Academy of Pediatrics (AAP), серед дітей із розумовою відсталістю 85% мають легкий ступінь порушення розумового розвитку і лише 1–2% — глибокі порушення [17].

Що таке порушення розумового розвитку?

За визначенням American Association of Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD), — це обмеження життєдіяльності, яке характеризується значними порушенням інтелектуального функціонування та адаптативної поведінки, що виникають у віці до 18 років [1]. Поряд із цим у науковій літературі наведено терміни «intellectual disability» («інтелектуальна неспроможність») і «mental retardation» («розумова відсталість»). Деяко відмінним є термін «global developmental delay» («загальна затримка розвитку»), що використовується в разі затримки розвитку як мінімум у двох різних сферах (фізичній, психічній та когнітивній) для дітей віком до 5 років. Отже, загальна затримка розвитку є ширшим поняттям. Її частота також оцінюється у 1–3% населення [13]. В Україні більш поширеними термінами, що використовуються в педіатрії та дитячій неврології, є «затримка психомоторного розвитку» і «затримка нерво-психічного розвитку», які не є тотожними до вищезазначених, але фіксація цих порушень дає змогу вчасно помітити проблеми із загальним розвитком дитини [14]. У приблизно третини дітей загальна затримка розвитку за умови вчасної діагностики та адекватного лікування є оборотною.

Порушення розумового розвитку можуть маніфестувати в дітей різного віку, мати різний ступінь виразності та різний потенціал ефективності корекції, що робить своєчасну діагностику важливим, але й досить складним завданням. Підходи до виявлення порушень розумового розвитку різняться залежно від віку дитини.

У загальному, причини розумової ретардації можна окреслити широким спектром неврологічних, ендокринологічних, генетичних, метаболічних захворювань, зокрема, лікарі первинної ланки (педіатри та лікарі загальної практики — сімейної медицини) є ключовими фігурами в процесі вчасного виявлення таких дітей, створення програми обстеження та консультування, а в подальшому — спостереження та реабілітації.

Мета огляду — ознайомити широке коло лікарів із принципами діагностики, можливого медикаментозного втручання та реабілітації дітей із порушеннями розумового розвитку.

Які найчастіші причини порушень розумового розвитку?

Структура причини розумової недостатності в дітей у різних країнах світу може суттєво різнитися залежно від соціально-економічного статусу. У країнах із низьким рівнем доходу, як і раніше, до затримки загального та інтелектуального розвитку дітей призводять передусім голод, низький рівень освіти та санітарно-гігієнічної культури населення. Водночас, у розвинутих країнах світу хоч і залишаються відносно рідкісними, але все більш вивчаються генетичні й метаболічні причини інтелектуальної ретардації.

Причини порушень розумового розвитку в дітей:

- *Вроджене алкогольне ураження нервової системи.* Ця причина є однією з провідних у розвинутих країнах світу. Регулярне вживання матер'ю алкоголю у високих дозах під час вагітності призводить до розвитку так званого алкогольного синдрому плода. До цього синдрому входять чисельні аномалії розвитку органів та систем, у тому числі нервової. Але непоодинокими є

випадки алкогольного отруєння дітей після народження внаслідок вживання алкогольних напоїв матір'ю під час годування груддю або застосування спиртовмісних засобів для заспокоєння дитини. Навіть у підлітковому віці вживання надмірних кількостей алкоголю може призводити до розвитку алкогольної енцефалопатії з порушенням інтелектуально-мнестичних функцій [6].

- *Генетичні синдроми* (хромосомні розлади, наприклад, синдром Дауна; суміжні делеції генів, наприклад, синдром Вільямса, синдром Ангельмана, синдром Прадера—Віллі; моногенні захворювання, наприклад, синдром крихкої X-хромосоми, синдром Ретта). У цілому понад 800 генетичних синдромів асоціюються з порушенням розумового розвитку. При цьому ментальна ретардація поєднується з чисельними стигмами дизембріогенезу, малими та великими аномаліями розвитку, ендокринопатіями, порушенням обміну речовин, що може допомогти у встановленні діагнозу. В останні десятиріччя синдромологічний та дисморфологічний підхід до виявлення таких синдромів доповнюється можливостями сучасних генетичних методів діагностики [16,18].
- *Вроджені порушення обміну речовин* можуть бути не тільки складовою генетичних синдромів, але й самостійними захворюваннями, такими як фенілкетонурія, галактоземія, гіпергомоцистеїнемія тощо. До комплексного порушення обміну речовин та енергії може призводити вроджений гіпотиреоз (ВГ). Безумовно, головний мозок, як найбільш інтенсивно зростаючий орган ембріону, плода та немовляти, є особливо чутливим до будь-яких розладів такого роду. Не тільки аномалії структури, але й зниження функціональної активності клітин центральної нервової системи (ЦНС) можуть призводити до суттєвих порушень інтелектуального розвитку дитини [16,18].
- *Вплив факторів зовнішнього середовища* є досить широким — від тератогенних (хронічне отруєння свинцем, ртуттю тощо) до суто психологічних (наси́льство над дитиною, зневага до неї, відсутність розвивальних занять, що відповідають вікові, тощо) [13].
- *Пренатальні ушкодження* різного генезу (TORCH-інфекції, гіпоксично-ішемічні

ураження, розвиток дитячого церебрального паралічу (ДЦП) тощо) залишаються групою найбільш поширених факторів, що призводять до інтелектуальної ретардації. Одним із нових інфекційних патогенів, найбільш асоційованих із розвитком мікроцефалії та вад нервової системи, є Zika-вірус [15].

- *Інфекції центральної нервової системи* вірусної та бактеріальної етіології, що виникають після народження, особливо в ранньому дитячому віці, також можуть призводити до глибоких структурних уражень ЦНС, а відтак — спричинити порушення розумового розвитку [15,17].
- *Травми ЦНС* під час і після пологів не обов'язково асоціюються з ментальною ретардацією, але можуть до неї призводити за умови значного ураження структур, передусім кори головного мозку, та необхідності інтенсивного лікування, включаючи оперативне втручання [17].
- *Вади розвитку центральної нервової системи* будь-якої етіології слід розглядати як суттєвий фактор ризику виникнення порушень розумового розвитку в дітей. Саме структурні аномалії необхідно виключити при детальному неврологічному обстеженні дитини з ознаками затримки нервово-психічного та інтелектуального розвитку. Однак негативні результати додатково інструментального обстеження щодо виявлення структурних аномалій ЦНС не виключають ультраструктурних порушень і змін нейрометаболізму, тобто не свідчать про відсутність неврологічних проблем у дитини [16,17,18].
- *Дефіцит нутрієнтів*, необхідних для розвитку та функціонування нервової системи (дефіцит вітамінів, макро- і мікроелементів, лецитину), як у пренатальному, так і в постнатальному періоді, залишається актуальним для багатьох країн світу. Причому, якщо для країн із низьким рівнем статків актуальними є порушення загального розвитку дитини внаслідок голоду, то для розвинутих країн на часі «прихований голод». Під цим терміном розуміють недостатнє надходження саме мікронутрієнтів, що є наслідком тенденції сучасного харчування: забезпечення передусім енергетичних потреб за рахунок «швидких» вуглеводів, низький рівень вживання овочів та фруктів, руйнування оболонки зерна під час вироб-

ництва білого борошна, використання продуктів швидкого приготування, не проведення суплементації вагітних і жінок, які годують груддю. Крім того, не втрачають значення дефіцити вітамінів та мінералів, які є проблемами на популяційному рівні в окремих країнах, або навіть у глобальному масштабі (передусім дефіцит йоду та заліза), або також певні регіональні (ендемичні) дефіцитні захворювання [17,20,21].

- *Ідіопатичними* вважаються випадки розумової недостатності, які так і не були пов'язані з жодним відомим фактором після ретельного обстеження дитини [17].

Як неповноцінне харчування може призвести до розумової відсталості?

Це яскраво демонструє феномен йодного дефіциту (ЙД), який вважають найбільш поширеною у світі причиною розумової недостатності в дітей та дорослих. Ця проблема, незважаючи на зусилля світової спільноти, існує у 54 країнах на всіх континентах, хоча, завдяки запровадженню програм загальної обов'язкової йодизації солі, кількість таких держав за останні десятиріччя скоротилася більш ніж удвічі [20].

Адекватне надходження йоду є ключовою вимогою для тиреоїдного гормоногенезу. Йод становить 59% молекулярної маси трийодтироніну (Т3) і 65% – тироксину (Т4). Численні негативні явища унаслідок ЙД обумовлені саме неадекватним синтезом тиреоїдних гормонів (ТГ) [21]. Причому порушення ментальних функцій різного ступеня виразності можуть спостерігатися в будь-якому віці, однак підтримка тиреоїдного гомеостазу є найбільш критичною протягом антенатального періоду і перших двох-трьох років життя [2,7]. У розвитку анатомічних структур ЦНС дитини, з точки зору впливу ТГ, виділяють три періоди: I період – до 10–12 тижнів вагітності; II період – від 12 тижнів і до пологів; III період – постнатальний. У I періоді плід повністю залежить від материнських ТГ, що відіграють роль найважливіших регуляторів формування і розвитку головного мозку плода. У цей час відбувається нейрогенез та існує високий ризик його порушень унаслідок гіпотироксинемії вагітної, навіть тимчасової. На ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку, коли закладаються основні церебральні структури, саме ТГ регулюють експресію ряду критично значущих генів і синтез специфічних білків.

Одним із таких білків є нейрогранін, що функціонує як «третій месенджер» у каскаді протейнінази С, яка забезпечує синаптичне ремоделювання в нейронах. При дефіциті ТГ уміст нейрограніну зменшується, унаслідок чого на будь-якому етапі формування мозку можуть статися безповоротні зміни, що проявляються в подальшому в порушеннях інтелектуального і моторного розвитку дитини різного ступеня тяжкості [7,19].

Протягом перших трьох місяців вагітності материнські ТГ забезпечують формування найбільш значущих структур головного мозку плода (кори, підкоркових структур, мозолястого тіла, субарахноїдальних шляхів), равликів слухового аналізатора, очей, лицьового скелету, легеневої тканини та ін. У випадку дефіциту ТГ матері в цей період дитина має характерні розлади, що залежать від ступеня ЙД і проявляються різними порушеннями: від ендемічного кретинізму до легких психомоторних порушень, що виявляються розладами моторики й мовлення, незграбністю. Зміни, що відбулися на етапі диференціювання головного мозку, є фатальними і в подальшому не піддаються корекції [7,21].

Після 12-го тижня вагітності власна щитоподібна залоза (ЩЗ) плода починає тиреоїдний синтез. Сумісно материнські та фетальні ТГ регулюють процеси дозрівання нейронів, нейрональну міграцію і симпатогенез. У цей час у тканинах головного мозку плода зростає кількість Т3-рецепторів. Починаючи з другої половини вагітності, ТГ плода виконують провідну роль у регуляції процесів симпатогенезу і мієлінізації нервових волокон, формуванні асоціативних зв'язків і провідникової системи ЦНС, що в подальшому визначає здібності дитини до абстрактного мислення [7,21].

На момент народження дитини її головний мозок не є повністю сформованим, на постнатальному етапі тривають процеси дозрівання нейронів, гліогенезу, мієлінізації нервових закінчень. При цьому мозок дитини залишається надзвичайно чутливим до дефіциту ТГ протягом двох-трьох років життя, а за деякими джерелами – і значно довше [21]. Протягом життя людини гормони ЩЗ підвищують інтенсивність процесів обміну енергії та речовин у нейронах, забезпечують пресорний катехоламіновий ефект, тим самим активізують функціональну активність ЦНС, підвищують інтелектуальну працездатність, здатність до навчання. Тому зниження рівня продукції ТГ, головним фактором якого

в більшості країн світу залишається недостатнє надходження йоду з продуктами харчування, завжди негативно впливає на інтелектуальні здібності дитини [19].

Клінічні прояви інтелектуальної недостатності, пов'язані з ЙД, можуть коливатися від тяжких форм кретинізму до легкого ступеня ментальної ретардації, залежно від ступеня тяжкості нестачі йоду. ВГ є найтяжчим проявом тяжкого йодного дефіциту та, крім виразних порушень інтелектуального розвитку, має додаткові ознаки: характерне гіпотиреоїдне обличчя, набряки, глухонімосту, спастичну ригідність кінцівок, патологію ЩЗ, що не піддається лікуванню. Для форм ВГ, пов'язаних саме з йодним дефіцитом, навіть описані два клінічні варіанти — неврологічний та мікседематозний кретинізм. Але доведено, що зниження IQ населення в йододефіцитних регіонах обумовлене не зростанням частоти випадків ендемічного кретинізму, а збільшенням кількості людей із легкими ментальними і психомоторними порушеннями [21]. Дослідження протягом останніх років у різних країнах світу показали, що середні показники інтелектуального розвитку населення (IQ), яке мешкає в регіонах йодної недостатності, на 10–15% нижчі за такі в регіонах із нормальним йодним забезпеченням [5,9,21]. Понад 2/3 дітей на територіях із тяжким йодним дефіцитом мають відхилення за тими або іншими показниками інтелектуального розвитку [21].

Ця причина порушень інтелекту в дітей заслуговує на особливу увагу з боку педіатрів і лікарів загальної практики, оскільки вважається єдиною формою вродженої ментальної ретардації, яку можна повністю попередити елементарними профілактичними заходами — шляхом забезпечення постійного адекватного надходження мікронутрієнту.

На чому базується діагностика порушень розумового розвитку в дітей?

Звісно, передусім на ретельному дотриманні вимог спостереження за розвитком дитини. Оцінка темпів становлення психомоторних функцій є основним інструментом вчасної діагностики патологічних станів ЦНС. Також, безумовно, має значення якісний збір анамнезу, огляд та об'єктивне обстеження дитини.

Які елементи об'єктивного обстеження є важливими у виявленні порушень розумового розвитку?

Під час об'єктивного дослідження дитини можна виявити такі ознаки, що асоціюються з порушенням розумового розвитку дитини:

- зміни розміру голови, такі як мікроцефалія (розміри <3 перцентилу) та макроцефалія (розміри >97 перцентилу);
- дисморфні риси обличчя;
- гіпер- («*cafe au lait*») і гіпопигментні («*ash leaf*») плями на шкірі, гамартроми, ангіофіброматоз і телангіектазії можуть вказувати на такі захворювання, як нейрофіброматоз і туберозний склероз тощо;
- порушення під час неврологічного огляду, такі як гіпер- і гіпорексія, м'язова гіпотонія або спастичні зміни;
- порушення появи вікових навиків, мовленнєвого розвитку [1,12,13,17].

Як діагностують порушення розумового розвитку в дітей різного віку?

Визначення коефіцієнта інтелектуального розвитку («*intelligence quotient*», IQ) є найбільш популярним тестом для вивчення розумових здібностей. Існує кілька різновидів цих тестів для дітей різного віку.

Так, шкала Векслера (*Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-IV*) третього видання призначена для дітей віком від 2,5 до 6 років, тоді як четверте видання — для дітей шкільного віку. «Доросла» шкала Векслера в педіатричній практиці використовується в роботі з підлітками. Опитувальники складаються з чотирьох категорій запитань, що оцінюють мовні навички, робочу пам'ять і досвід, сенсорно-перцептивну діяльність, швидкість виконання і обробки отриманої інформації. Для оцінки порушень розумового розвитку використовують шкалу Стенфорда—Біне («*Stanford—Binet Intelligence Scales-V*») [1].

Досить відомою в міжнародній практиці є шкала Бейлі, на якій у багатьох країнах світу базується рутинна оцінка інтелектуального розвитку дітей першого року життя педіатрами та лікарями загальної практики. У дітей до 3 років узагалі більшість тестів ґрунтуються на окремій та сукупній оцінці моторного, сенсорного і мовленнєвого розвитку. Саме такий підхід пропонує і наказ МОЗ України від 20.03.2008 № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [14]. Інтелект дитини віком до 3 років, згідно з цим наказом, не оцінюють, але сукупну оцінку психомоторного розвитку дитини рекомендують для спостереження за формуванням різних відділів нервової системи дитини в цей період життя. При цьому оцінку психомоторного розвитку дитини проводять під час кожного

профілактичного огляду на підставі формування моторики, статички, сенсорних реакцій, мовлення та психічного розвитку. Проведення такої оцінки може бути складним завданням у дитини з руховими порушеннями, або порушеннями слуху чи зору.

Часто в міжнародній практиці, водночас зі шкалами Векслера, застосовують «тести досягнень» («achievement tests»), однак відомо, що різні навички в дітей-однолітків можуть бути розвинуті неоднаково, і це залежить від багатьох причин. Тести досягнень спрямовані на дослідження рівня знань і навичок, яких дитина вже досягла, та порівняння їх із результатами однолітків. Видами таких опитувальників є шкала Віленда і система адаптивного оцінювання поведінки («Vineland Adaptive Behavior Scales» і «Adaptive Behavior Assessment System») [1].

Однією з найбільших проблем стосовно відповідних діагностичних шкал є те, що для правильного їх використання необхідні відповідні навички власне дослідника, певний час та умови проведення, повторні дослідження. Тому зазвичай таке тестування не використовують на рутинному прийомі педіатра або лікаря загальної практики, часто його проводять спеціально підготовлені працівники, наприклад, такі як педагог, або психолог.

Також труднощі можуть виникнути під час тестування дітей із порушеннями зору і/або слуху, синдромом дефіциту уваги/гіперактивності, відсутності відповідного навчання, чи нехтування батьками забезпечення відповідного догляду за дитиною («child neglect»).

Використання цих шкал у вітчизняній педіатричній практиці ще більше ускладнюється з урахуванням необхідності їх адаптації до національних особливостей соціуму, виховання дітей, їх сприйняття зовнішнього світу тощо.

Що дає оцінка інтелекту з розрахунком коефіцієнта IQ?

Виявити або об'єктивізувати наявність порушень, оцінити можливість і перспективи корекції. Зазвичай про порушення розумового розвитку свідчить рівень IQ <70.

Виділяють такі ступені порушень розумового розвитку:

- Легкі порушення (IQ 55–70) — уперше запідозрюють і виявляють у пізньому дошкільному або ранньому шкільному віці. Діти здатні до самообслуговування, виконувати просту роботу, дотримуватись особистої гігієни та жити самостійно, проте

потребують допомоги у вирішенні складних життєвих ситуацій, навчанні, а також проявляти ознаки певної соціальної незрілості.

- Помірні порушення (IQ 40–55) — зміни помітні ще в дошкільному віці. Часто є затримка мови, виражені порушення в навчанні, порушення соціальної взаємодії з іншими. Здатні слідувати командам і виконувати прості завдання, але не можуть жити самостійно і без підтримки.
- Тяжкі порушення (IQ 25–40) — відставання в розвитку стають помітними в ранньому дитинстві, не здатні читати і рахувати, мають малий словниковий запас, можуть спілкуватися жестами і потребують постійної підтримки протягом усього життя.
- Глибокі порушення (IQ <25) — виявлять невдовзі після народження, дитина може мати певні конкретні навички з обмеженим розумінням того, що відбувається, має символічне розуміння мови, не здатна виконувати прості команди та постійно залежить від допомоги [1,17].

Можливості профілактики та корекції порушень розумового розвитку в дітей

Враховуючи різноманіття факторів ризику порушень розумового розвитку, важливо не тільки вчасно помітити наявність таких порушень, але й провести диференційно-діагностичний пошук. Зазвичай він базується на комплексній оцінці наявних скарг, у тому числі з боку інших органів і систем, ретельному зборі анамнезу з акцентом на час появи ознак ментальної ретардації та потенційний зв'язок із факторами ризику, аналізі захворювань, які є в родині, оцінці даних об'єктивного обстеження — неврологічного статусу, наявності стигм дизембріогенезу, великих і малих аномалій розвитку, ознак порушення обміну енергії та речовин тощо. Якщо після впливу етіологічного фактора пройшов тривалий час, відбулися глибокі морфологічні зміни в структурах ЦНС або мають місце генетичні/хромосомні аномалії, то можливості корекції є обмеженими. Якщо ментальна ретардація є вторинною щодо інших захворювань (наприклад, порушень слуху та зору, розлади аутистичного спектра) спеціальні методики занять можуть сприяти відновленню когнітивних функцій. Якщо йдеться про захворювання, що супроводжуються порушеннями нейрометаболізму (лейкодисторофія, мітохондріальні захворювання, хвороби накопичення тощо) потенціал відновлення функцій залежатиме від вчасності та адекватності встановлення діагнозу,

оскільки від багатьох так званих «рідкісних» хвороб вже існують ліки, які якщо і сприяють повному одужанню пацієнта, то принаймні дають змогу загальмувати патологічний процес і попередити інвалідизацію хворого [12,17].

Водночас, порушення розумового розвитку, пов'язані з нутритивним дефіцитом, можна попередити шляхом корекції харчування та призначення суплементів в разі, якщо раціон із певних причин не може повністю забезпечити регулярну добову потребу.

Так, йод міститься практично в усіх продуктах харчування, але єдиним надійним природним джерелом цього мікроелементу, здатним забезпечити його адекватне для тиреоїдного гормоногенезу надходження, є морепродукти. Сумарна кількість йоду, що надходить із продуктами рослинного та тваринного походження, не покриває повністю навіть потребу школяра або людини дорослого віку. Тим більше не забезпечують такі джерела підвищені вимоги вагітної та жінки, яка годує груддю. Тому в країнах, де населення не вживає морської риби та інших морепродуктів щодня, для зниження ризику йододефіцитних захворювань застосовують стратегію масової профілактики, яка базується на збагаченні (фортифікації) продуктів харчування, зазвичай солі. Але рівень йодування солі розраховують на потреби середньостатистичної дорослої людини. Єдиною альтернативою для груп особливо високого ризику залишається використання суплементів, із фізіологічним вмістом йоду.

Найбільш важливим для профілактики вроджених аномалій ЦНС і відставання у розумовому розвитку є додаткове введення до раціону вагітної 150 мкг йоду, оскільки щоденна потреба жінок у цей фізіологічний період зростає майже вдвічі порівняно з періодом до вагітності — до 250 мкг/добу. В Україні для цієї категорії населення рекомендують застосовувати 1 раз/добу монопрепарати калію йодиду із вмістом 200 мкг у перерахунку на йод у вигляді таблеток. Це дає змогу забезпечити потреби ЩЗ мами і власне плода

достатньою кількістю будівельного матеріалу для побудови на ТГ.

Після народження дитини проведення профілактичних заходів залежить від характеру вигодовування. У разі грудного вигодовування, що є ідеальним на першому році життя, проводять йодну профілактику матері, які годують груддю, шляхом щоденного прийому калію йодиду у дозі 200 мкг протягом усього періоду лактації. Це сприятиме не тільки підвищенню вмісту йоду у грудному молоці, але й позитивно вплине на тривалість та якість лактації. У разі штучного вигодовування слід звертати увагу на кількість йоду в адаптованих сумішах. Оптимальним є вміст йоду для доношених дітей — до 10 мкг/дл, а для недоношених — до 20 мкг/дл суміші [1].

Важливо підтримувати адекватне йодне забезпечення до кінця формування структур ЦНС принаймні до кінця 2-го року життя, а для адекватного їх функціонування — протягом усього життя.

За даними систематичного огляду й метааналізу за 2013–2014 рр., вживання суплементів йоду вагітними, жінками, які годують груддю, дітьми дало змогу підвищити IQ у середньому на 7,4 пункти порівняно з дітьми, які залишилися йододефіцитними [5].

Висновки

Затримка розумового розвитку має залишатися в центрі особливої уваги лікарів різних спеціальностей з огляду на широкий спектр причин, які до неї призводять. Особлива роль у питанні вчасної діагностики порушень ментальних функцій, виявлення можливих причин, створення плану обстеження належить фахівцям загальної практики. Від них також залежить профілактика форм розумової недостатності, пов'язаних із нераціональним харчуванням, недостатньою увагою з боку батьків до виховання дитини, впливом різних факторів середовища. У багатьох випадках розумову відсталість і загальні порушення розвитку легше попередити, ніж лікувати.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. American Association of Intellectual and Developmental Disabilities. (2016). Intellectual disability. URL: <https://aaid.org/intellectual-disability>. Accessed July 7, 2016.
2. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Ya et al. (2011). Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid*. 21 (10): 1143–1147.
3. Bougma K et al. (2013). Iodine and Mental Development of Children 5 Years Old and Under: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 5: 1384–1416. doi: 10.3390/nu6125770.
4. Braaten BE, Norman D. (2006). Intelligence (IQ) Testing. *Pediatrics in Review* November. 27 (11): 403–408.
5. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De Luca F, Salerno M. (2011). Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 164: 591–597.
6. Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. (2000). Fetal Alcohol Syndrome and Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders. *Pediatrics*. 106. 358. doi: 10.1542/peds.106.2.358.
7. De Escobar GM, Obregon MJ, Escobar F. (2004). Del Rey Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology*. 151: 25–37.
8. Ergur AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. (2012). Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 4: 21–24.
9. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornes J, Garcia-Esteban R, Lertxundi N, Espada M, Tardon A, Riano Galan I, Sunyer J. (2013). Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 24: 150–157.
10. Maменко МҀе. (2017). Prevention of iodine deficiency disorders: what should know and can do a pediatrician and general practitioner? (Clinical practice guideline). *Sovremennaya pediatriya*. 2 (82): 8–16 [Маменко МҀе. (2017). Профілактика йододефіцитних захворювань: що має знати та може зробити педіатр і лікар загальної практики? (Клінічні рекомендації). *Современная педиатрия*. 2 (82): 8–16]. doi: 10.15574/SP.2017.82.8.
11. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers DM, Dua T, Saxena S. (2011, Mar-Apr). Prevalence of Intellectual Disability: a Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Res Dev Disabil*. 32 (2): 419–436.
12. Mishra S, Mishra AP. (2018). Approach to Neurodegenerative Disease in Children: A Short Review. *Progressing Aspects in Pediatrics and Neonatology*. 1 (5). PAPH.
13. Moeschler JB, Shevell M. (2014). Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *Pediatrics* September. 134 (3): e903-e918.
14. MOZ Ukrainy. (2008). Klinichniy protokol medychnoho dohliadu za zdorovoiu dytynoiu do 3 rokov. Nakaz MOZ Ukrainy vid 20.03.2008 No. 149: 84. [МОЗ України. (2008). Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною до 3 років. Наказ МОЗ України від 20.03.2008 № 149: 84].
15. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. (2014). A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 71 (5): 573–581. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.16.
16. Puiu M, Dumitriu S, Chiritta-Emandi A, Gradinaru R, Arghirescu S. (2013, Jan 9). The Genetics of Mental Retardation, Genetic Disorders, Intech Open, doi: 10.5772/52964. URL: <https://www.intechopen.com/books/genetic-disorders/the-genetics-of-mental-retardation>.
17. Purugganan O. (2018, Jun). Intellectual Disabilities. *Pediatrics in Review*. 39 (6): 299–309.
18. Rare Disease UK. (2018). Living with a rare condition: the effect on mental health — Rare Disease UK. URL: www.raredisease.org.uk/our-work/living-with-a-rare-condition-the-effect-on-mental-health-2018/. Accessed October 19, 2018.
19. Raymond J, La Franchi SH. (2010). Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. *Curr Open Endocrinol Diabetes Obes*. 17 (1): 1–7.
20. World Health Organization. (2020). Micronutrient deficiencies. URL: <https://www.who.int/nutrition/topics/idd/en>.
21. Zimmermann MB. (2009). Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*. 30 (4): 376–408.

Відомості про авторів:

Маменко Марина Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: г. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044)-412-16-70. <http://orcid.org/0000-0001-7487-2993>
Романкевич Іванна Василівна — к.мед.н., провідний фахівець Центру симуляційних методів навчання (ЦЕСИМЕН) НМАПО імені П.Л. Шупика, лікар-педіатр клініки «Лабораторія Доктора Рьодгера». Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5801-6035>

Шлеснкова Ганна Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.М. Каразіна. Адреса: м. Харків, пл. Свободи, 4. <http://orcid.org/0000-0001-9775-4324>

Стаття надійшла до редакції 12.02.2020 р.; прийнята до друку 18.05.2020 р.

616.233-002-053.2-08:615.234

О.Я. Міщенко

Переваги застосування мукоактивних фітопрепаратів для лікування бронхіту у дітей

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107): 54-58. doi 10.15574/SP.2020.107.54

For citation: Mishchenko OYa. (2020). The advantages of mucoactive phytopreparations for the treatment of bronchitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 54-58. doi 10.15574/SP.2020.107.54

Полегшення кашлю і виведення мокротиння з бронхів — головні напрямки терапії бронхіту. Слабка сила кашльових поштовхів і несформований навик відхаркування можуть створювати передумови до поганого відходження мокротиння і, як наслідок, ризику «заболочування» легень. Тому у лікуванні гострого бронхіту у дітей потрібно застосовувати мукоактивні засоби, які не тільки розріджують мокротиння, але й активно стимулюють його виведення з бронхів, а також виявляють протизапальний ефект і сприяють зниженню інтенсивності запалення. До таких засобів належать препарати на основі екстракту листя плюща звичайного (*Hederis folia*). Результати багатьох досліджень свідчать про ефективність та безпеку застосування екстракту плюща для зменшення симптому кашлю, як самостійно, так і в комбінації з іншими ліками при комплексному лікуванні захворювань дихальних шляхів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, бронхіт, лікування, фітопрепарати, екстракт листя плюща.

The advantages of mucoactive phytopreparations for the treatment of bronchitis in children

O.Ya. Mishchenko

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

Cough relief and removal of bronchial sputum are the main directions of therapy for bronchitis. Weak force of coughing and unformed ability to expectorate can be the preconditions for poor sputum discharge and, as a result, for the risk of «waterlogging» of the lungs. Therefore, in the treatment of acute bronchitis in children, it is necessary to use mucoactive agents which are able not only to dilute the sputum, but also actively stimulate its excretion from the bronchi, have an anti-inflammatory effect and help reduce the inflammation intensity. Such medications include preparations based on common ivy leaves (*Hederisfolia*) extract. The results of many trials indicate the effectiveness and safety of ivy extract to reduce the coughing symptom, both independently and in combination with other drugs in the complex treatment of respiratory diseases.

The author claims no conflict of interest.

Key words: children, bronchitis, treatment, herbal remedies, ivy leaf extract.

Преимущества применения мукоактивных фитопрепаратов для лечения бронхита у детей

О.Я. Мищенко

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

Облегчение кашля и выведения мокроты из бронхов — главные направления терапии бронхита. Слабая сила кашлевых толчков и несформировавшийся навык отхаркивания могут создавать предпосылки к плохому отхождению мокроты и, как следствие, риску «заболачивания» легких. Поэтому в лечении острого бронхита у детей нужно применять мукоактивные средства, которые не только разжижают мокроту, но и активно стимулируют ее выведение из бронхов, а также оказывают противовоспалительный эффект и способствуют снижению интенсивности воспаления. К таким средствам относятся препараты на основе экстракта листьев плюща обыкновенного (*Hederis folia*). Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения экстракта плюща для уменьшения симптома кашля, как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарствами при комплексном лечении заболеваний дыхательных путей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, бронхит, лечение, фитопрепараты, экстракт листьев плюща.

Серед усіх хвороб органів дихання у дітей частка гострого бронхіту становить близько 20% [7,8,12,13], а у дітей раннього та молодшого дошкільного віку цей показник сягає 30–40% [3]. Так, у дітей віком до чотирьох років випадки захворювання на гострий бронхіт зустрічаються у 2–4 рази частіше, ніж у дітей більш старших вікових груп [14].

Одними з причин того, що інфекція у дітей (віком до шести років) з носоглотки і горла легко «спускається» в нижні дихальні шляхи і викликає запалення, є ще не сформований остаточно локальний імунітет верхніх дихаль-

них шляхів і недостатня кількість синтезу секреторного імуноглобуліну А і протизапальних цитокінів [3]. Особливо небезпечний гострий бронхіт у перші 18 місяців життя дитини. Саме в цей період у легенях дитини відбуваються формування бронхіол і альвеол, становлення місцевого імунітету [14].

Майже в 90% випадків гострий бронхіт викликають віруси, тому ймовірність захворюти значно підвищується восени і взимку, в період активності грипу та інших ГРВІ [7,8]. При потраплянні інфекційного агента на слизову бронхів починається запальний процес. Орга-

нізм виробляє велику кількість біологічно активних речовин, цитокінів і медіаторів запалення [4]. Запалена слизова набрякає та потовщується. Як наслідок — звужується внутрішній просвіт бронхів, що може призводити до порушення вентиляції легень та утруднення дихання. Цьому аспекту необхідно приділяти підвищену увагу, особливо у дітей молодшого віку. Навіть незначне запалення слизової бронхів може стати причиною дихальної недостатності.

Під впливом подразливої дії вірусів і запального процесу починає активніше вироблятися слизовий секрет бронхів. У нормальних умовах за допомогою секрету бронхи самостійно очищуються від чужорідних агентів, що потрапили на їхню поверхню. Однак при запаленні евакуаційна робота слизової бронхів порушується, і виведення секрету стає утрудненим. Як наслідок, слиз накопичується в просвіті бронхів, застоюється, стає густим і в'язким. Так формується патологічне мокротиння, що складається зі слизового секрету, відмерлих клітин слизової бронхів, мікробів і продуктів їхньої життєдіяльності. Мокротиння є живильним середовищем і субстратом для розмноження бактерій, тому його застій у бронхах становить ризик розвитку вторинних бактеріальних ускладнень, таких як гнійний бронхіт або пневмонія.

При лікуванні бронхіту у дітей комплекс лікувальних дій повинен бути спрямований на якнайшвидшу боротьбу із запаленням, а також на розрідження і стимуляцію відходження мокротиння з бронхів.

Полегшення кашлю і виведення мокротиння з бронхів — головні напрямки терапії гострого бронхіту у дітей. Вони дозволяють запобігти приєднанню вторинної бактеріальної інфекції, поліпшити стан дитини, знизити тривалість лікування і не допустити ускладнень [11].

При бронхіті не рекомендується використовувати протикашльові засоби, що пригнічують кашльовий рефлекс. Придушення кашлю перешкоджає нормальному відходженню мокротиння з бронхів, сприяє її застою і несе потенційний ризик розвитку ускладнень. Клінічними настановами рекомендується раннє застосування муколітиків, що стимулюють очищення бронхів [9] і сприяють швидкому переходу кашлю з непродуктивного або малопродуктивного в продуктивний з мокротинням. Основний механізм дії всіх муколітиків полягає у розрідженні в'язкого густого мокротиння. Перехід мокротиння в рідкий стан вже полегшує його відходження. Однак у дітей

цього може бути недостатньо. Слабка сила кашльових поштовхів і несформований навик відхаркування можуть створювати передумови для поганого відходження навіть рідкого мокротиння і, як наслідок, ризику «заболочування» легень. Тому важливо лікування гострого бронхіту доповнювати застосуванням мукоактивних засобів, які не тільки розріджують мокротиння, але й активно стимулюють його виведення з бронхів, а також виявляють протизапальний ефект і сприяють зниженню інтенсивності запалення — основного індуктора надмірного утворення мокротиння.

Такий політерапевтичний вплив притаманний мукоактивним засобам рослинного походження [18]. Наукові дослідження доводять, що фітопрепарати мають найменшу кількість побічних ефектів порівняно із синтетичними [19]. Перевага препаратів від кашлю рослинного походження полягає в тому, що різні сполуки рослинних компонентів здатні посилювати бажані ефекти і нівелювати побічні [15]. На даний час у медицині і, зокрема, у фармакології простежується чітка тенденція — перехід від синтетичних монопрепаратів до рослинних комплексної дії. За даними експертів ВООЗ, у лікуванні 75% хворих доцільно застосовувати препарати рослинного походження [17,30].

Завдяки багатому складу біологічно активних речовин рослинні препарати від кашлю чинять комплексний вплив, коригуючи порушені фізіологічні функції організму.

Серед численних відхаркувальних рослинних засобів тільки декілька, а саме препарати плюща звичайного, чебрецю звичайного та первоцвіту весняного, виявляють найбільш комплексну дію: підвищують секрецію слизу, посилюють її виведення, а також знижують тонус дихальних шляхів і гальмують запалення [6].

Препарати, що включають екстракт листя плюща звичайного (*Hederis folia*), широко застосовуються для лікування кашлю при бронхіті. Вони належать до відхаркувальних засобів, лікувальний ефект яких обумовлений як розрідженням і виведенням патологічного секрету, так і усуненням спазму дихальних шляхів [1,5,7,8,13].

Комплексна дія препаратів екстракту листя плюща звичайного дає можливість застосовувати їх для лікування непродуктивного та продуктивного кашлю, забезпечуючи зручність лікування.

Відомо, що загальними рекомендаціями при призначенні мукоактивних препаратів є

наступні: на початку гострого запального процесу, що супроводжується сухим кашлем, можуть бути показані препарати, що стимулюють секрецію. При непродуктивному вологому кашлю — препарати, що розріджують мокротиння, а при появі продуктивного вологого кашлю — мукорегулятори, які нормалізують утворення слизу і склад секрету [10].

Основними діючими речовинами екстракту листя плюща звичайного є сапоніни, дубильні речовини, пектини, смоли, ефірні олії.

Сапоніни екстракту плюща виявляють протизапальну, відхаркувальну (муколітичну та мукокінетичну) і спазмолітичну дію. Виявляючи мукокінетичну і секретолітичну дію, виразність якої порівнянна з такою у мукоактивних препаратів інших фармакологічних груп, сухий екстракт листя плюща виявляє ще й унікальний бронхоспазмолітичний ефект за рахунок специфічного метаболіту альфа-гедерину, що утворюється із сапонінів. Доведено, що альфа-гедерин оптимізує процеси рециклізації бета-2-адренорецепторів і збільшення їх числа на поверхні міоцитів, підвищує кількість активних бета-2-адренорецепторів і підсилює їх чутливість до адреноміметиків [16,22,24,28]. Секретолітична дія препарату зумовлена наявністю в екстракті сапонінів, що викликають стимуляцію блукаючого нерва і збільшення вироблення секрету келихоподібними клітинами. Муколітичний ефект обумовлений впливом препарату на рецептори альвеолоцитів другого типу, які стимулюють вироблення сурфактанта, що знижує в'язкість бронхіального слизу [16,22]. Слиз нормальної консистенції відіграє важливу роль у змащенні та заспокоєнні подразнених поверхонь у дихальних шляхах та сприяє зменшенню таких респіраторних симптомів, як сухість і подразнення. Поліпшення ускладнень дихання відбувається шляхом розслаблення дихальних шляхів та розширення бронхіол під впливом альфа-гедерину [22].

Протизапальний ефект екстракту плюща доведений в експериментальних дослідженнях [23,25,29], а його виявлення пов'язують з наявністю сапонінів, дубильних речовин, ефірних олій.

Результати багатьох досліджень свідчать про ефективність екстракту плюща для зменшення симптому кашлю при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [21], у тому числі у дітей, хворих на бронхіт [20,26,27].

Аналіз результатів постмаркетингового дослідження [20], що включало 9657 пацієнтів,

серед яких 5181 дитина з бронхітом (гострим або хронічним бронхіальним запальним захворюванням), яких лікували екстрактом листя плюща, через сім днів терапії засвідчив поліпшення стану або зникнення симптомів хвороби у 95% пацієнтів. Переносимість терапії була дуже доброю: загальна частота побічних явищ склала 2,1% (1,5% серед яких — переважно шлунково-кишкові розлади). Серйозних побічних реакцій не спостерігали. Важливим результатом є те, що додаткове застосування антибіотиків не сприяло підвищенню ефективності терапії, але призвело до збільшення відносного ризику або виникнення побічних ефектів на 26% [20]. Тому дуже важливим є застосування рослинних засобів з комплексною дією: муколітичною, мукокінетичною та протизапальною, що дозволяє запобігти необґрунтованому застосуванню антибіотиків при запальних респіраторних захворюваннях неінфекційної етіології.

Препарати з екстрактом плюща можуть застосовуватись разом з іншими ліками при комплексному лікуванні захворювань дихальних шляхів. Їх також використовують для монотерапії непродуктивного кашлю (тобто за наявності густого, в'язкого і погано відокремлюваного мокротиння) і при продуктивному кашлі для полегшення відходження мокротиння.

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

Препарат «Гедерин Плющ» у формі сиропу — зручний для застосування у дітей та доступний на українському фармацевтичному ринку препарат з екстрактом плюща.

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

Важливо, що при одночасному застосуванні препарату «Гедерин Плющ» з іншими лікарськими засобами небажаної дії не встановлено. Тому препарат можна застосовувати з іншими лікарськими засобами, наприклад з антибіотиками.

Гедерин Плющ протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до компонентів препарату, оскільки можуть спостерігатися алергічні реакції (переважно висипання), шлунково-кишкові розлади. Не слід призначати препарат пацієнтам, що страждають на непереносимість фруктози. Сорбіт, що входить до складу сиропу, може спричинити незначну послаблювальну дію [2].

Таким чином, виразну клінічну ефективність препарату «Гедерин Плющ» у лікуванні

бронхіту зумовлює комбінація таких лікувальних властивостей екстракту плюща, як муколітичний (здатність розріджувати мокротиння) і мукокінетичний (здатність покращувати виведення мокротиння), бронхолітичний і протизапальний. Добра переносимість препарату дозволяє широко застосовувати його в педіатричній практиці в комплексній терапії бронхітів у дітей різного віку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bolbot YuK. (2015). Mucolytic Therapy for Respiratory Diseases in Children. *Zdorov'e rebenka*. 1(60): 98–102 [Болбот ЮК. (2015). Муколітична терапія респираторних захворювань у дітей. *Здоров'я дитини*. 1(60): 98–102].
- Gederyn Plyushh. Instrukciya do zastosuvannya. [Гедерин Плющ. Інструкція до застосування]. <https://compendium.com.ua/info/171272/gederyn/>
- Zryachkin N, Makarova O, Guzhinova V et al. (2012). Combination therapy for acute bronchitis in children. *Doctor*. 8: 74–76 [Зрячкін Н, Макарова О, Гужинова В і др. (2012). Комплексна терапія гострого бронхіту у дітей. *Врач*. 8: 74–76].
- Ilenkova N, Alekseeva O, Chikunov V. (2007). Inflammation markers analysis among children, suffering from acute bronchitis against fenspiride based treatment. *Current Pediatrics*. 6(6): 49–53 [Ильenkova НА, Алексеева ОВ, ЧикунOV ВВ і др. (2007). Анализ маркеров воспаления у детей с острым бронхитом на фоне лечения фенспиридом. *Вопросы современной педиатрии*. 6(6): 49–53].
- Korovina NA. (2000). *Kashel u detey: posobie dlya vrachev*. Moskva: Posad: 48 [Коровина НА. (2000). *Кашель у дітей: посібник для лікарів*. Москва: Посад: 48].
- Kruchko TA, Tkachenko OY, Vovk JA. (2014). Treatment of children's cough: from variety of going to inferencing Pedyatryia. *Vostochnaia Evropa*. 3: 131–140 [Крючко ТА, Ткаченко ОЯ, Вовк ЮА. (2014). Лечение кашля у детей: от разнообразия подходов к логическому выводу. *Педиатрия. Восточная Европа*. 3: 131–140].
- Marushko YuV, Marushko TV. (2011). *Farmakoterapiia zakhvoriuvan orhaniv dykhannia u ditei: Naukovo-informatsiinyi posibnyk*. Kyiv: Pryvatna drukarnia FO-P Petryshyn HM: 469 [Марушко ЮВ, Марушко ТВ. (2011). *Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: Науково-інформаційний посібник*. Київ: Приватна друкарня ФО-П Петришин ГМ: 469].
- Marushko YuV, Shef NH. (2015). *Hostryi bronkhит u ditei*. Dytiachyi likar. 8(45): 28–36 [Марушко ЮВ, Шеф ГГ. (2015). *Гострий бронхіт у дітей*. *Дитячий лікар*. 8(45): 28–36].
- Marcian O. (2010) *Lechenie ostrogo bronhita u detey i podrostkov*. *RMZh*. 18;21: 1269–1273 [Марциан О. *Лечение острого бронхита у детей и подростков*. *РМЖ*. 2010. 18;21: 1269–1273].
- Mizernickij JuL, Mel'nikova IM. (2013). *Mukoliticheskaja i otharkivajushhaja farmakoterapija pri zabojevanijah legkih u detey*. Moskva: Medpraktika-M, 120 [Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. (2013). *Муколітична і отхаркивальна фармакотерапія при захворюваннях легких у дітей*. Москва: Медпрактика-М, 120].
- Namazova-Baranova LS, Kotlyarova MS, Rovenskaya YuV et al. (2014). Comparative Analysis of Effectiveness and Safety of Phyto- and Antibiotic Therapy of Acute Bronchitis in Children: Results of a Multicenter Double Blind Randomized Clinical Trial. *Pediatric Pharmacology*. 11;5: 22–29 [Намазова-Баранова ЛС, Котлярова МС, Ровенская ЮВ и др. (2014). Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 11;5: 22–29].
- Ostrye respiratornye zabojevaniya u detey: lechenie i profilaktika. (2002). Moskva [Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. (2002). Москва].
- Rozinova NN, Sokolova LV, Geppe NA, Sereda EV. (2002). *Farmakoterapiya pri bronhitah u detey*. Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj hirurgii. Pod red AN Caregorodceva, VA Tabolina. *Pulmonologiya*. Moskva: 145–154 [Розина НН, Соколова ЛВ, Геппе НА, Середя ЕВ. (2002). *Фармакотерапія при бронхітах у дітей*. Руківодство по фармакотерапії в педіатрії і дetskоj хірургії. Под ред АН Царегородцева, ВА Таболина. *Пульмонологія*. Москва: 145–154].
- Samsygina GA. (2008). *Acute bronchitis in children and its treatment*. *Consilium Medicum*. *Pediatrics*. 2: 4–8 [Самсыгина ГА. (2008). *Острый бронхит у детей и его лечение*. *Consilium Medicum*. *Педиатрия*. 2: 4–8].
- Selimzyanova LR, Promyslova EA, Vishneva EA. (2013). *Cough phytotherapy in children*. *Pediatric pharmacology*. 10;4: 128–130 [Селимзянова ЛР, Промышлова ЕА, Вишнёва ЕА. (2013). *Фитотерапія кашля у дітей*. *Педиатрическая фармакология*. 10;4: 128–130]. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.766>
- Soroka ND, Korshunova EV, Rjabyh OV, Balackaja GM i dr. (2010). *Jeftektivnost' i bezopasnost' ingaljacionnogo metoda lechenija suhim jekstraktom list'ev pljushha ostryh respiratornyh zabojevanij u detey rannego vozrasta*. *Lechashhij vrach*. 6: 14–17 [Сорока НД, Коршунова ЕВ, Рябых ОВ, Балацкая ГМ и др. (2010). *Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста*. *Лечащий врач*. 6: 14–17].
- Tumanov VA, Pokanevich VV, Garnik TP, Frolov VM, Peresadin NA. (2012). *Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development*. *Phitoterapiya*. 1: 4–11 [Туманов ВА, Поканевич ВВ, Гарник ТГ, Фролов ВМ, Пересадин НО. (2012). *Фитотерапія: сучасні тенденції до використання у лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень)*. *Фитотерапія*. 1: 4–11].
- Chernikov VV. (2012). *Application of vegetable drugs for treating cough in children*. *Pediatric pharmacology*. 9;6: 105–109 [Черников ВВ. (2012). *Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей*. *Педиатрическая фармакология*. 9;6: 105–109]. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.527>

19. Ernst E. (2007). Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* 282: 154–67; discussion 167–72, 212–8.
20. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A et al. (2009). Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine.* 16(1): 17–24.
21. Felix Holzinger, Jean-Francois Chenot. (2011). Systematic Review of Clinical Trials assessing the effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2011. Article ID 382789. 9 p. doi: 10.1155/2011/382789
22. Greunke C, Hage-Hulsmann A, Sorkalla T, Keksel N et al. (2015). A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 31: 92–98.
23. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO et al. (2012). Effect of *Hedera helix* on lung histopathology in chronic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 11: 316–323.
24. Janka Schulte-Michels, Anne Wolf, Stefan Aatz et al. (2016). α -Hederin inhibits G-protein-coupled receptor kinase2-mediated phosphorylation of β_2 -adrenergic receptors. *Phytomedicine.* 23: 52–57.
25. Janka Schulte-Michels, Christina Keksel, Hanns Haberlein, Sebastian Franken. (2018). Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF κ B. *Inflammopharmacology.* 27(2). <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9>
26. Marquardt P, Kaft K, Nieber K. (2015). Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. *Wien Med Wochenschr.* 165 (11–12): 236–242.
27. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. (2012). Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res.* 26(12): 1942–1947.
28. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A et al. (2009). α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behaviour, dynamics and regulation of β_2 -adrenergic receptors. *Biochemistry.* 48: 3477–3482.
29. Suleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. (2003). Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine* 10: 370–374. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00260>
30. World Health Organization. (2010). WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO-Press, 464.

Відомості про авторів:

Мищенко Ольга Яківна — д.фарм.н., проф., зав. каф. клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Стаття надійшла до редакції 04.01.2020 р.; прийнята до друку 18.04.2020 р.

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care

November 12–13, 2020 Budapest, Hungary

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care for the year of 2020 is accompanying undeniable research and most recent advancements in child healthcare. This conference will be an immense stage which will give an overpowered platform where a pediatric scientist feel satisfied to be a piece of this Euro Clinical Pediatrics gathering which will be held during November 12–13, 2020 at Budapest, Hungary.

Clinical Pediatrics & Child Care conferences deeply perceiving in many instances, children are becoming the host for the new and unforeseen diseases which are propelling with day by day variations as the new born, child, adolescents are with undeveloped immunity in compared to the adult. As a confrontation to these new developing diseases the latest researches and new techniques are able to overcome the childhood diseases and marking up tomorrow's child healthcare with a livelihood and complete awareness. The conference will speak on a theme — **Disseminating the Latest Challenges and Innovations to Save a Child.**

Majorly it provides:

- The unknown challenges faced by an experienced during their research
- Meet and greet the experts, influencers, frontiers in pediatrics
- Keynote forums and lectures by Prominent Professors, Academicians, Pediatricians, and more
- Global networking will helps in transferring and exchanging ideas
- New environment to learn new things

Completely, the Euro *Clinical Pediatrics* will offer you a meaningful and worthy experience being a part of this international pediatrics conference.

More information: <https://euroclinical.pediatricsconferences.com/>

УДК 616.34-008.314.4-085.246.8-053.2/6

I.V. Романкевич

Інфекція, спричинена *Clostridium difficile*, як важлива причина антибіотик-асоційованої діареї у дорослих та дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна,
Клініка «Лабораторія Доктора Рьодгера», м Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):59-66; doi 10.15574/SP.2020.107.59

For citation: Romankevych IV. (2020). Clostridium difficile infection in children and adults as a important reason of antibiotic associated diarrhea. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 59-66; doi 10.15574/SP.2020.107.59

Антибіотик-асоційована діарея є важливою медичною проблемою у всьому світі. Найбільш небезпечною її причиною є *C. difficile*, надмірний розвиток якої з виділенням ентеротоксину спостерігається внаслідок порушення кишкової мікробіоти після використання антибіотиків. Незважаючи на активне вивчення інфекції, спричиненої *C. difficile* (КДІ), в усьому світі, в Україні її діагностика та лікування не розвинуті.

Метою статті є ознайомити широке коло лікарів різних спеціальностей з особливостями епідеміології, клініки, діагностики та лікування КДІ як найбільш небезпечної форми антибіотик-асоційованої діареї.

Стаття висвітлює фактори ризику розвитку КДІ, основні аспекти клінічної картини, дво- та тріступінчастий алгоритм діагностики та особливості лікування інфекції, її рецидивів у дорослих і дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: *C. difficile*, токсин, діарея, NAAT, ІФА для виявлення антигену GDH, ванкоміцин, фідоксимицин.

Clostridium difficile infection in children and adults as a important reason of antibiotic associated diarrhea

I.V. Romankevych

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Dr. Rodger Laboratory Clinic, Kyiv, Ukraine

Antibiotic-associated diarrhea is a major medical problem worldwide. *C. difficile* is the most dangerous cause, the overgrowing of which with the enteropathogenic toxin release is observed as a result of depletion of an intestinal microbiota, after antibiotics using. Despite an active researching of *C. difficile* (CDI) infection in Western countries, its diagnostics and treatment in Ukraine are underdeveloped.

The aim of this article is to familiarize a wide range of physicians of various specialties with the specifics of the epidemiology, clinic, diagnosis and treatment of CDI as the most dangerous form of antibiotic-associated diarrhea.

The article highlights the risk factors for the development of CDI, the main aspects of the clinical picture, the two- and three-stage diagnostic algorithms and peculiarities of infection treatment and its relapse in adults and children.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: *C. difficile*, toxin, diarrhea, NAAT, ELISA for GDH antigen detection, Vancomycin, Fidoximycin.

Инфекция, вызванная Clostridium difficile, как важная причина антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых и детей

I.V. Романкевич

Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Клиника «Лаборатория Доктора Редгера», г. Киев, Украина

Антибиотик-ассоциированная диарея является важной медицинской проблемой во всем мире. Наиболее опасной ее причиной является *C. difficile*, чрезмерное развитие которой с выделением энтеротоксина наблюдается вследствие нарушения кишечной микробиоты после использования антибиотиков. Несмотря на активное изучение инфекции, вызванной *C. difficile* (КДИ), во всем мире, в Украине ее диагностика и лечение не развиты.

Целью этой статьи является ознакомить широкий круг врачей различных специальностей с особенностями эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения КДИ как наиболее опасной формы антибиотик-ассоциированной диареи.

Статья освещает факторы риска развития КДИ, основные аспекты клинической картины, двух- и трехступенчатый алгоритм диагностики и особенности лечения инфекции, ее рецидивов у взрослых и детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: *C. difficile*, токсин, диарея, NAAT, ИФА для выявления антигена GDH, ванкомицин, фидоксимицин.

Антибіотик-асоційована діарея (AAD) — небезпечне ускладнення, яке виникає у частини пацієнтів, що отримували антибіотики, та основним проявом якого є пронос.

Особливу увагу AAD заслужила внаслідок її медичного та економічного значення. Так, середня кількість випадків AAD у США становить близько 500 000 щорічно, з них 64,7% пов'язані з наданням медичної допомо-

ги, 37% — в стаціонарних умовах, від 15000 до 30000 є смертельними [7,11]. Щороку витрати на лікування пацієнтів з AAD та протієпідемічні заходи складають 4,8–5 млрд доларів. Кількість випадків інфекції, спричиненої *Clostridium difficile* (КДИ), у Німеччині в 2–4 рази більша, ніж інфекції, спричиненої метицилін-резистентними золотистими стафілококами (MRSA) [8]. За результатами

європейського багатоцентрового дворічного дослідження EUCLID щодо поширення інфекції *C. difficile* у госпіталізованих хворих на діарею, відсоток недодіагностованих випадків КДІ становив від 0% у Нідерландах, Бельгії та Швеції до понад 60% у Румунії, Греції та Болгарії [8]. На жаль, така статистика в Україні невідома, як через відсутність діагностики причинних факторів виникнення діареї у пацієнтів, що приймають антибіотики, так і через відсутність діагностичних тестів.

Метою цієї статті є ознайомити широке коло лікарів різних спеціальностей з особливостями епідеміології, клініки, діагностики та лікування інфекції, асоційованої з *C. difficile*, як найбільш небезпечної форми ААД.

Активне вивчення ААД розпочалось після стрімкого зростання її випадків та ускладнень у США, Канаді та Західній Європі в 2000 році [7]. Провідною та найбільш загрозливою причиною ААД в усьому світі, особливо внутрішньолікарняних випадків, є КДІ [7,13]. Перші дані про можливий зв'язок бактерії та ААД з'явилися в 1977 р (С. Lubbert). *C. difficile* є грамнегативною анаеробною паличкою, яка утворює спори та здатна синтезувати ентеротоксини [6]. Основними патогенетичними факторами бактерії є токсини А (TcdA) та токсини Б (TcdB). Ще одним фактором патогенності є бінарний токсин, проте його роль до кінця не відома. Більшість штамів бактерії продукують обидва види токсину, однак 20–25% штамів *C. difficile* можуть бути нетоксигенними.

Інфекція, спричинена *C. difficile*, найчастіше пов'язана з наданням медичної допомоги в різних видах лікувальних закладів та перебуванням у лікарняних умовах, проте спостерігаються і позалікарняні випадки. Найчастіше передача КДІ здійснюється від людини до людини фекально-оральним шляхом, проте альтернативним шляхом може бути прямий контакт з контамінованим зовнішнім середовищем, особливо забрудненими руками медичного персоналу. Ще одним джерелом збудника і токсину можуть бути тварини та безсимптомні носії, колонізовані *C. difficile*, частка яких досягає 2% серед дорослого населення, але може сягати до 10% у будинках для літніх людей та 26% в умовах стаціонару [8,9]. Важливим у передачі КДІ є їх здатність формувати спори, які є стійкими до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Наявності в середовищі лише спор, або токсину *C. difficile*, достатньо для розвитку захворювання.

Розвиток інфекції можливий і у позалікарняних умовах, але такі пацієнти, як правило, мають молодший вік та меншу кількість проблем зі здоров'ям [8].

Інкубаційний період КДІ становить близько 2–3 днів, проте може подовжуватись до 7–28 днів.

Важливою у реалізації розвитку КДІ є наявність факторів ризику її розвитку. Так, у дорослих такими факторами ризику є наступні:

- вживання антибіотиків. Використання антибіотиків, або поєднання кількох антибіотиків, є найбільш модифікованим фактором ризику. Найчастіше асоціюються з розвитком КДІ на даний момент цефалоспориної III–IV покоління, фторхінолони, карбапенеми, амоксицилін з клавулановою кислотою та кліндаміцин. Антибіотики реалізують свій ризик через пригнічення нормальної мікробіоти. Реалізація ризику також залежить від місцевого поширення різних штамів *C. difficile* та може зберігатися до 3 міс. і довше після прийому антибіотика;
- перебування в стаціонарі, попередньо або на момент виникнення симптомів ААД;
- хіміотерапія та стан після трансплантації органів і гемопоетичних стовбурових клітин;
- ВІЛ-інфекція;
- хірургічні втручання на шлунково-кишковому каналі або інші види інтервенцій, такі як гастростома;
- перебування в палаті, де раніше перебував пацієнт з КДІ, та де перебував пацієнт, якому призначались антибіотики;
- старший вік;
- лейкоцитоз;
- інша супутня патологія, така як гострі та хронічні захворювання нирок та печінки, онкологічні захворювання, особливо запальні захворювання кишечника.

Багато з цих факторів, насамперед використання антибіотиків, впливають на кишкову мікробіоту — пригнічують ріст мікроорганізмів та зменшують їх різноманіття, що сприяє розмноженню *Cl. difficile* та вивільненню нею токсину [7,6].

Інфекція може перебігати від безсимптомного носійства до токсичного мегаколону [1,6]. Обов'язковим симптомом КДІ є діарея, частота якої може досягати до 10 і більше раз за добу. Також специфічними ознаками захворювання є псевдомембранозний коліт при колоноскопії та ознаки мегаколону [7].

Факторами, що асоціюються з важким та несприятливим перебігом інфекції, вважають вік понад 65 років, наявність важких супутніх захворювань, імунодефіцит та виразні зміни в лабораторних аналізах, такі як виразний лейкоцитоз ($>150 \times 10^9/L$), гіпоальбумінемія (<30 г/л), підвищення рівня креатиніну ($\geq 1,5$ times the pre-morbid level) та лактату (5 ммоль/л) [13].

Також прогностично несприятливими ознаками важкого перебігу КДІ є розвиток ускладнень, таких як ілеус (кишкова непрохідність), токсичний мегаколон, перфорація кишечника та сепсис [6].

У табл. 1 наведено один із способів оцінки ризику летальності пацієнтів з КДІ [6].

Важливою проблемою в перебігу КДІ є часті її рецидиви [6]. Один із п'яти пацієнтів з КДІ матиме її знову [11]. Рецидив найчастіше виникає через 2–6 тижнів після первинного епізоду. Факторами, з якими пов'язують повторний розвиток інфекції, є прийом антибіотиків під час або після первинної КДІ, старший вік, супутня соматична патологія та відсутність формування імунітету проти токсину *C. difficile*. Підходи до діагностики рецидивів не відрізняються від таких при первинному епізоді інфекції.

Діагностика

Особливістю КДІ є те, що для постановки діагнозу обов'язковим є проведення лабораторного тестування калу, при цьому необхідне визначення в калі не лише *C. difficile*, але й її токсину [7,8,13]. Використання еталонних методів діагностики були та є повільними і трудомісткими у виконанні, тому розробка та впровадження нових методів діагностики, таких як імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення токсину та тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (nuclein acid amplification test, NAAT) для виявлення генів токсигенності, набули поширення [12]. Бактеріальна культура та виявлення токсигенності залишається «золотим стандартом» діагностики [6]. Проте, через низьку чутливість одних та неможливість диференціювання КДІ та носійства бактерії іншими, жодний тест не може бути використаний для остаточної діагностики інфекції сам по собі. Саме тому стандартом діагностики КДІ є використання дво- або триступінчастого алгоритму [6].

Так, двоступінчастий алгоритм поєднує ІФА для виявлення глутаматдегідрогенази *C. difficile* або NAAT для виявлення генів токсигенності на першому етапі діагностики з високочутливою ІФА для визначення токсину в калі на другому етапі [2,12].

Таблиця 1
Оцінка ризику летальності при інфекції, асоційованій з *C. difficile* (C. Lubbert та співавт.)

Критерій	Бал*
Вік >80 років	1
Важкий клінічний перебіг	1
>10 епізодів діареї за 24 години	1
Лейкоцитоз >20,000/мкл	1
C-реактивний протеїн >150 мг/л	1
Сечовина >15 мг/дл	1
Альбумін <20 г/л	1

Примітка: ризик летальності: 0 балів – 1–22%; 2–3 бали – 55%; 4–5 балів – 89%.

Зразки калу, негативні щодо вільного токсину після виконання ІФА, але позитивні результати ІФА на глутаматдегідрогеназу, NAATs або токсигенну культуру *C. difficile*, потребують клінічної оцінки [2]. Такий алгоритм дозволяє диференціювати хворих-носіїв *C. difficile* з діареєю і тих, хто має ААД, спричинену токсином *C. difficile* [12].

Особливості та інформація про кожний тест потребують додаткового пояснення, оскільки можуть бути не до кінця зрозумілими клініцистам. Загалом, всі лабораторні методи при діагностиці КДІ можна розділити на наступні групи: виявлення токсину та антигенів *C. difficile* в калі, виявлення генів токсигенності та культуральні (бактеріологічні) методи.

До першої групи належать:

- аналіз нейтралізації клітинної цитотоксичності (the cell cytotoxicity neutralization assay, CCNA). Цей метод є одним з найбільш чутливих та специфічних та поряд з бактеріологічним методом вважається стандартом діагностики, але при цьому трудомістким і не має стандартизації. Його результат також залежить від преаналітичних факторів та кваліфікації персоналу, що його виконує;
- ІФА з використанням моноклональних антитіл. Аналіз є неточним і його якість варіює залежно від виробника;
- ІФА на визначення глутаматдегідрогенази (GDH, загального антигену) та токсину A і B *C. difficile*. З переваг методу можна назвати швидкість виконання та економічність. Аналіз не є специфічним, оскільки не диференціює токсигенні та нетоксигенні штами мікроорганізму. Виявлення глутаматдегідрогенази *C. difficile* часто є початковим етапом скринінгу у дво- і триступінчастих алгоритмах. Негативний результат виключає КДІ та відкидає необхідність проведення додаткових тестів.

Основні лабораторні тести, які використовуються для діагностики інфекції, асоційованої з *C. difficile* (McDonald L. Clifford та співавт.)

Назва дослідження	Чутливість	Специфічність	Визначення	Опис
Бактеріальна токсигенна культура	Висока	Низька	Веgetативні форми та/або спори <i>C. difficile</i>	«Золотий» стандарт діагностики для підтвердження КДІ. Також культура необхідна для тестування риботипів на спалахах інфекції
Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (NAAT)	Висока	Низька/Середня	Гени токсигенності (нуклеїнові кислоти) <i>C. difficile</i>	Аналіз, що підтверджує токсигенність збудника
ІФА для виявлення антигену (GDH)	Висока	Низька	Загальний антиген <i>C. difficile</i>	Початковий скринінговий тест. Позитивні зразки повинні пройти перевірку підтвердження на токсигенність збудника
Аналіз нейтралізації клітинної цитотоксичності (CCNA)	Висока	Висока	Вільний токсин	Стандартний тест на виявлення токсинів у калі. Рідко застосовується для рутинної діагностики
ІФА для виявлення токсину А та В	Низька	Середня	Вільний токсин	Тест на підтвердження наявності токсину в калі

Типовим лабораторним аналізом з групи тестів на виявлення генів токсигенності є NAAT, який ідентифікує наявність *tcdA*, *tcdB* та 16S рибосомальної РНК *C. difficile*. Він включає ПЛР у реальному часі (RT-PCR) та аналіз ізотермічної ампліфікації, опосередкований циклом (LAMP) [13]. Метод є високочутливим та специфічним, але його великим недоліком є те, що він не здатний визначити факт утворення токсину та наявність його в калі. NAAT часто використовується в багатоступеневому алгоритмі діагностики КДІ як початковий тест. Так само, як і у випадку негативного результату ІФА, негативний результат виключає КДІ та відкидає необхідність проведення додаткових тестів.

Культуральним методом діагностики КДІ є виділення мікроорганізму самостійно або одночасно з його основними токсинами А і В з калу, після чого проводиться тест на токсин, щоб підтвердити його токсигенний потенціал. При цьому рутинне вивчення чутливості бактерії до різних антибіотиків не рекомендується [7]. Узагальнені дані по методам діагностики КДІ наведено в табл. 2.

На даний момент існує лише декілька досліджень, присвячених порівнянню точності різних методів діагностики КДІ. Необхідно пам'ятати, що на разі не існує консенсусу щодо найкращого лабораторного методу діагностики КДІ [7].

Тестуванню підлягають лише пацієнти з проносом або його погіршенням (≥ 3 епізодів за 24 години), виділеннями 5–7 балів за Бристольською шкалою, у яких немає інших факторів, що могли б викликати діарею (запальні захворювання кишечника, використання про-

носних засобів, ентеральне харчування) та високою підозрою на інфекцію, викликану *C. difficile*. Окрім перерахованих критеріїв, велике значення має факт прийому антибіотика під час виникнення діареї або протягом минулих трьох місяців [13].

Не рекомендується проводити повторне тестування протягом того ж випадку діареї, а саме протягом наступних семи днів після попереднього тестування. Винятком можуть бути випадки, коли пацієнт має високий ризик КДІ, незважаючи на негативний результат попереднього обстеження, та якщо спостерігається погіршення симптомів.

Інша ситуація виникає при рецидиві КДІ. Так, лабораторне тестування будь-якого випадку рецидиву вимагає проведення повторних тестів, проте більш пріоритетним підходом є виявлення токсину, оскільки носійство токсигенного штаму *C. difficile* є досить частим після первинного епізоду. Лікування рецидиву КДІ без лабораторного підтвердження є неприпустимим, оскільки у пацієнтів, які перенесли КДІ в минулому, певний час можуть спостерігатись зміни моторики кишечника та різний характер випорожнень.

Ендоскопічне підтвердження псевдомембранозного коліту, за відсутності іншого клінічного діагнозу, не потребує додаткового лабораторного підтвердження наявності *C. difficile* в калі [8].

Повторне тестування також не є необхідним для підтвердження успішності лікування, оскільки знову ж таки може залишатись носійство *C. difficile*, за результатами деяких досліджень до $>60\%$ випадків, навіть після успішного лікування [7].

Діагностика КДІ у дітей проводиться за таким самим принципом, що і у дорослих, з трирічного віку. Тестування у дітей меншого віку здійснюється лише на вимогу лікаря [8].

Використання біологічних маркерів, таких як лактоферин або кальпопротектин, вважається недоцільним для діагностики КДІ, згідно з останніми міжнародними рекомендаціями [7].

Для діагностики КДІ, а особливо важкості стану пацієнта та особливостей перебігу захворювання, значення мають також інші методи діагностики, такі як комп'ютерна томографія (КТ). Метод має дуже важливе значення для виявлення ознак токсичного мегаколону, перфорації кишечника та формування абсцесів у черевній порожнині [13].

Лікування

Вибір тактики лікування КДІ залежить від важкості перебігу, наявності рецидивів та

факторів ризику, таких як старший вік, імуносупресія та супутня соматична патологія. Лікування повинне розпочинатися одразу після виявлення інфекції, особливо у випадках важкого та фульмінантного перебігу захворювання і розвитку ускладнень.

Використання антибіотиків проти *C. difficile* є першою лінією лікування в поєднанні з якнайшвидшою відміною причинного антибіотика. Найчастіше для лікування використовуються метронідазол, ванкоміцин, фідаксоміцин та рифаксимін. Усі препарати використовуються у таблетованих формах, рідше — у вигляді клізм, за винятком метронідазолу, який ще може використовуватись внутрішньовенно при важкому перебігу захворювання.

При первинному епізоді інфекції перевага надається ванкоміцину або фідаксоміцину. метронідазол слід застосовувати у випадках обмеженого доступу до вказаних антибіотиків

Таблиця 3

Лікування інфекції, асоційованої з *C. difficile*, у дорослих (McDonald L Clifford та співавт.)

Клінічна форма	Клінічна характеристика	Лікування	Сила рекомендації і рівень доказовості
Первинний (початковий) епізод, неважкий перебіг	Лейкоцитоз ≤ 15000 клітин/мл, креатинін сироватки $< 1,5$ мг/л	Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
		Фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
		Метронідазол 500 мг 3 р/д внутрішньо 10 днів, якщо два попередні препарати є недоступними	Слабка/Низький
Первинний (початковий) епізод, важкий перебіг	Лейкоцитоз ≥ 15000 клітин/мл, або креатинін сироватки $> 1,5$ мг/л	Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
		Фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів	Сильна/Високий
Первинний (початковий) епізод, фульмінантний перебіг	Гіпотензія, або шок, ілеус, токсичний мегаколон	Ванкоміцин 500 мг 4 р/д внутрішньо у поєднанні з Метронідазолом 500 мг 4 р/д в/в Додатково ванкоміцин <i>per rectum</i> при ознаках ілеуса	Сильна/Середній (<i>per os</i> Ванкоміцин); Слабка/Низький (<i>per rectum</i> Ванкоміцин); Сильна/Середній (в/в Метронідазол)
Перший рецидив		Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів як при первинному епізоді	Слабка/Низький
		Тривалий прийом ванкоміцину з поступовою відміною: 10 мг/кг, максимум 125 мг 4 р/д 10–14 днів, далі 10 мг/кг, максимум 125 мг 2 р/д 7 днів, далі 10 мг/кг, максимум 125 мг 1 р/д 7 днів, далі 10 мг/кг, максимум 125 мг кожні 2 або 3 дні 2–8 тижнів	Слабка/Низький
		Фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів, якщо ванкоміцин застосовувався при первинному епізоді	Слабка/Середня
Два і більше рецидивів		Тривалий прийом ванкоміцину з поступовою відміною	Слабка/Низький
		Ванкоміцин 125 мг 4 р/д внутрішньо 10 днів з наступним прийомом рифаксиміну 400 мг 3 р/д 20 днів, або фідаксоміцин 200 мг 2 р/д внутрішньо 10 днів	Слабка/Низький
		Трансплантація фекальної мікробіоти	Сильна/Високий

і лише у разі неважкого перебігу КДІ. Лікування з використанням ванкоміцину асоціюється з вищим ризиком розвитку рецидиву порівняно з фідаксоміцином. Його слід очікувати у близько 25% випадків.

У випадках важкого або фульмінантного перебігу рекомендується поєднання ванкоміцину з внутрішньовенним введенням метронідазолу. Є також дані про можливість додаткового використання ванкоміцину *per rectum*, особливо при ознаках ілеусу, але їх ефективність ще не до кінця вивчена. За відсутності ефекту від лікування слід застосувати тігеклін у навантажувальній дозі 100 мг з наступним переходом на дозу 50 мг 2 р/д або введення препаратів внутрішньовенного імуніглобуліну в імуносупресивній дозі.

Немає потреби змінювати терапію для початкового лікування при ААД, спричиненій високовірулентними штамами [6].

Лікування рецидиву має декілька варіантів (табл. 3). Переваги надають тривалому прийому Ванкоміцину з поступовою відміною або лікуванню фідаксоміцином протягом 10 днів, ніж повторному стандартному курсу лікування ванкоміцином або метронідазолом. У випадках повторних рецидивів використовується тривале лікування ванкоміцином з поступовою заміною або поєднання його стандартного курсу лікування з наступним прийомом рифаксиміну чи фідаксоміцином. Тривале використання метронідазолу не рекомендується через високий ризик розвитку побічних ефектів, особливо нейротоксичності.

Трансплантація фекального мікробіома використовується як остання лінія терапії частих рецидивів КДІ, що не піддаються лікуванню антибіотиками.

Слід зазначити, що деякі елементи лікування КДІ, а саме фекальна трансплантація, в Україні не можуть бути використані через її відсутність в нашій країні.

Дискутабельним є питання, яке стосується тактики лікування КДІ у випадках, якщо пацієнт потребує продовження антибіотикотерапії основного захворювання, на фоні якого виникла ААД, а також якщо прийом антибіотика є необхідним протягом короткого часу після припинення лікування КДІ. Переконаливих даних про те, що пролонгація лікування КДІ в таких випадках має позитивний ефект щодо прогнозу або виникнення рецидиву, немає [7].

Від 1% до 4% хворих потребують хірургічно-го втручання, як правило при фульмінантному

перебігу ААД [7]. Консультація хірурга показана в усіх випадках ускладненого перебігу КДІ. Також додатковими критеріями можуть слугувати виразні зміни в лабораторних аналізах (лейкоцитоз >35000 /мл, або лейкопенія <2000 /мл, підвищення рівня сироваткового лактату) та відсутність покращення протягом п'яти днів на фоні проведеної терапії [13]. Показаннями до проведення колектомії найчастіше є важкий стан пацієнта, токсичний мегаколон, перфорація кишечника або абсцеси у черевній порожнині при КТ [6]. Альтернативним втручанням може бути проведення петльової ілеостомії з кишковим лаважем ванкоміцином, особливо у пацієнтів з розвитком септичного шоку, гемодинамічних порушень та поліорганною недостатністю.

Зараз широко обговорюється можливість використання в лікуванні КДІ не лише антибіотикотів, але й інших препаратів. Так, нещодавно було дозволено використання моноклонального антитіла безлтоксумаб як додаткової опції в лікуванні. Препарат блокує виділення токсину Б. Також групами препаратів, ефект яких широко вивчається при ААД, є пробіотики та кишкові сорбенти. Багато проведених досліджень показали ефективність та безпеку пробіотиків, проте в клінічні рекомендації з лікування КДІ вони ще не увійшли [13].

Особливості перебігу інфекції, асоційованої з *C. difficile*, у дітей

Зростання кількості випадків ААД, спричиненої *C. difficile*, спостерігається також серед дітей і, за даними деяких популяційних досліджень, сягає 32,6 на 100 000 дітей [5]. Проте КДІ у дітей має особливості порівняно з дорослими.

C. difficile є частиною нормальної мікрофлори не лише у дорослих, але й у дітей, серед яких безсимптомне носійство є добре відомим. Так, протягом першого місяця життя мікроорганізм може виділятися у 25–40%, першого року життя – у 10–25% та 1–2 років – у 5–10% дітей порівняно з 2–4% у дорослих [8]. Частка носіїв серед дітей наближається до такої у дорослих приблизно у 2–3 роки. Колонізація частіше спостерігається у дітей на штучному вигодовуванні, а також у госпіталізованих новонароджених. Також є наукові дані про можливе визначення токсину *C. difficile* в калі поряд з її носійством, яке може досягати 15% у дітей грудного віку. Однією з можливих причин цього явища вважають колонізацію непатогенними штамми, відсутність рецепторів до токсину *C. difficile*,

його нейтралізацію грудним молоком, а також пригнічення росту нормальною мікрофлорою [7,8]. Серед колонізованих штамів *C. difficile* у дітей переважають нетоксигенні. Ще однією особливістю колонізації є зміна різних штамів бактерії у тієї самої дитини в різний час та тимчасовий характер колонізації [3].

Фактори ризику розвитку ААД, асоційованої з КДІ, великою мірою повторюють такі у дорослих і включають: нещодавній прийом антибіотиків, госпіталізацію, наявність супутньої хронічної патології, онкологічне захворювання, трансплантацію органу та гемопоетичних клітин, хронічні запальні захворювання кишечника, наявність гастростоми, використання інгібіторів протонної помпи або H₂-блокаторів [7].

Розвиток важких форм захворювання у дітей спостерігається рідше.

Особливості носійства *C. difficile* вимагають дещо іншого підходу в діагностиці КДІ серед дітей, особливо немовлят. Так, згідно з останніми рекомендаціями, у дітей до року з діареєю тестування калу *C. difficile* не рекомендується, у 1–2 роки рутинний аналіз рекомендується лише за наявності діареї, інші причини якої були виключені, дітям віком старше двох років тестування рекомендується у випадках тривалої діареї або при її загостренні за наявності факторів ризику та відповідних даних анамнезу, таких як прийом антибіотиків та госпіталізація [7].

Значні труднощі виникають у випадках дітей грудного віку з кишковими розладами, оскільки чіткого визначення та розуміння клінічно значущої діареї у них немає. Також частота дефекацій та консистенція калу в них може

значно варіювати. Тому, за результатами окремих авторів, аналіз тестування у дітей до 12 міс. слід здійснювати лише за наявності псевдомембранозного коліту/токсичного мегаколону або у випадках виразної діареї за умови виключення інших можливих її причин [7]. Проте також поширена думка, що підтвердження у дитини псевдомембранозного коліту за допомогою колоноскопії не потребує додаткового аналізу калу, оскільки причина такого стану є очевидною [7]. Діагностику та розуміння ролі *C. difficile* у розвитку діареї у дітей також ускладнює той факт, що серед дітей, госпіталізованих з приводу проносу, токсин бактерії виділяли у >50% випадків, а діарея проходить на фоні симптоматичного лікування без використання специфічної елімінації бактерії, хоча наявність *C. difficile* є фактором більш важкого перебігу кишкової інфекції [4,10].

Лікування КДІ також має свої особливості. Воно ґрунтується більше на емпіричному досвіді лікарів та досвіді лікування дорослих, оскільки великих рандомізованих клінічних досліджень з використання різних антибіотиків для ерадикації *C. difficile* у дітей не проводилося [7].

Використання перорального введення як метронідазолу, так і ванкоміцину рекомендується для лікування первинного епізоду КДІ з неважким перебігом. Використання ванкоміцину розцінюється як безпечне, оскільки антибіотик не всмоктується з кишечника та не чинить системного впливу. Іншою перевагою використання ванкоміцину є менша кількість побічних ефектів порівняно з метронідазолом.

Лікування інфекції, асоційованої з *C. difficile*, у дітей (McDonald L Clifford та співавт.)

Таблиця 4

Клінічна форма	Рекомендоване лікування	Максимальна доза	Сила рекомендації і рівень доказовості
Первинний епізод, неважкий перебіг	Метронідазол, 7,5 мг/кг 3–4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 3–4 р/д	Слабка/Низький
	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	125 мг 4 р/д	Слабка/Низький
Первинний епізод, важкий / фульмінантний перебіг	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 4 р/д	Сильна/Середня
	Метронідазол 10 мг/кг 3 р/д, в/в, 10 днів	500 мг 3 р/д	Слабка/Низький
Перший рецидив, неважкий перебіг	Метронідазол, 7,5 мг/кг 3–4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 3–4 р/д	Слабка/Низький
	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	125 мг 4 р/д	
Два і більше рецидивів	Метронідазол, 7,5 мг/кг 3–4 р/д, внутрішньо, 10 днів	125 мг 4 р/д	Слабка/Низький
	Ванкоміцин, 10 мг/кг 4 р/д, внутрішньо, 10 днів	500 мг 4 р/д	Слабка/Низький
	Рифаксимін, педіатричні дози відсутні	400 мг 3 р/д	Слабка/Дуже низький

У випадках важкого перебігу або рецидиву КДІ перевага надається ванкоміцину. Використання фідаксоміцину або рифаксиміну також можливе у випадках, коли очікувана користь від їх використання розцінюється як вища порівняно з імовірними побічними ефектами, оскільки вони також не всмоктуються з кишечника.

Лікування фульмфантної форми КДІ передбачає поєднання пероральної форми ванкоміцину та внутрішньовенного введення Метронідазолу (табл.4).

Профілактика інфекції, асоційованої з *C. difficile*

Основними принципами профілактики КДІ та ААД є мінімізація використання антибіотиків, а саме частоти та тривалості їх призначення, уникання призначення антибіотиків широкого спектра дії, їх комбінацій та врахування локальних показників антибіотикорезистентності [7].

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Burnham CA, Carroll KC. (2013, Jul). Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev.*26(3): 604–30.
2. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F et al. (2016, Aug). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection.* 22;4(1): 63–81.
3. Delmee M, Verellen G, Avesani V, Francois G. (1988). *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr.* 147: 36–40.
4. Gonzalez-Del Vecchio M, Alvarez-Uria A, Marin M. (2016). Clinical significance of *Clostridium difficile* in children less than 2 years old: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.*35: 281–285.
5. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC et al. (2013). The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis.*56: 1401–1406.
6. Lubbert C, Endres John, Lutz von Muller. (2014, Oct). *Clostridium Difficile* Infection Guideline-Based Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 111(43): 723–731.
7. McDonald L Clifford, Dale N Gerding, Stuart Johnson, Johan S Bakken et al. (1 April 2018). Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases.* 66;7: e1-e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
8. Nagy Elisabeth. (2018). What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? *Journal of Infection and Chemotherapy.*24;3: 164–170.
9. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, O'Toole P.W. et al. (2012). *Clostridium difficile* carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol.* 50: 867–875.
10. Valentini D, Vittucci AC, Grandin A et al. (2013). Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*32: 909–915.
11. What is *C. diff*? <https://www.cdc.gov>
12. Wilcox MH. (2012, Dec). Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.*18;6: 13-20. doi: 10.1111/1469-0691.12057.
13. Zhong Peng, Lifan Ling, Charles W, Chunhui Li et al. (2018). Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerging Microbes & Infections.* 7;1: 1–13.

Відомості про авторів:

Романкевич Іванна Василівна — к.мед.н., провідний фахівець Центру симуляційних методів навчання (ЦЕСИМЕН) НМАПО імені П.Л. Шупика, лікар-педіатр клініки «Лабораторія Доктора Рьодгера». Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5801-6035>
Стаття надійшла до редакції 03.11.2019 р.; прийнята до друку 15.04.2020 р.

УДК 616-008.9:547.458.63]-056.7-036.1-07:613.24

А.О. Горобець¹, В.С. Березенко², Г.Е. Козинкевич¹

Глікогенова хвороба I типу: особливості клінічного перебігу, діагностики та нутритивної підтримки на сучасному етапі

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):67-76; doi 10.15574/SP.2020.107.67

For citation: Horobets AO, Berezenko VS, Kozinkevich GE. (2020). Glycogen storage disease type I: peculiarities of clinical course, diagnostics and nutritive support on modern stage. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 67-76; doi 10.15574/SP.2020.107.67

Представлено сучасні дані щодо особливостей клінічного перебігу, діагностики та нутритивної підтримки при глікогеновій хворобі, або глікогенозі, I типу — орфанного інвалідизуючого захворювання, в основі якого лежить порушення обміну глікогену, що призводить до його накопичення в печінці, нирках, кишечнику та інших органах. Звертається увага на актуальність проблеми глікогенозів в Україні у світлі відсутності державних протоколів лікування та реабілітації пацієнтів даної категорії. Приведено дані щодо розповсюженості захворювання, його етіології, механізмів розвитку та зумовлених ними патофізіологічних порушень у різних органах та системах дитячого організму. Клінічна картина розглядається в залежності від типу глікогенової хвороби (Ia чи Ib тип), а також в залежності від віку дитини, в якому відбулася маніфестація патології. Приділяється особлива увага гіпоглікемічним станам, до яких схильні діти першого року життя та їх потенційно несприятливим наслідкам для подальшого фізичного та нервово-психічного розвитку дитини. Наводяться основні аспекти клінічної та лабораторної діагностики даного захворювання, а також диференційна діагностика з усіма захворюваннями із схожою симптоматикою. Особливий акцент робиться на нутритивній підтримці пацієнтів з глікогеновою хворобою типу I, як основному методі лікування, здатному не лише покращити якість життя пацієнтів та його тривалість, але й призвести до повного зворотного розвитку захворювання. Наводяться якісні та кількісні характеристики раціону дітей з глікогеновою хворобою типу I, його особливості в залежності від віку дитини. Приділяється увага необхідності призначення модифікованого кукурудзяного крохмалю, наводяться рекомендації щодо розрахунку необхідної його кількості та режиму застосування в залежності від віку дитини. Пояснюється необхідність безперервного нічного годування у дітей першого року життя — методу, що допомагає уникнути виникнення гіпоглікемії та їх важких наслідків. Окрім того, розглядаються рекомендації щодо способів контролю глікемії та лактатемії. У статті також наведено особливості нутритивної корекції при такому патологічному вияві захворювання, як порушення ліпідного обміну, а також таких віддалених наслідках захворювання, як остеопороз та подагра. У кінці статті наводяться рекомендації дітям з глікогенозом I типу, виконання яких значно сприяє покращенню якості життя даної групи пацієнтів.

Ключові слова: діти, глікогенова хвороба, глікогеноз, нутритивна підтримка, орфанні захворювання.

Glycogen storage disease type I: peculiarities of clinical course, diagnostics and nutritive support on modern stage

A.O.Horobets¹, V.S.Berezenko², G.E.Kozinkevich¹¹National Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine²Governmental Establishment «Academician O.M.Lukianova Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Modern scientific information about glycogen storage disease type I clinical course peculiarities, diagnostics and nutritive management is presented in the article. Glycogen storage disease, or glycogenosis, is an orphan pathology reasoned by glycogen metabolism disorders and its deposition in liver, kidney, intestines and other organs. A special attention is attracted to the glycogen storage diseases actuality in Ukraine caused by the absence of governmental guidelines for treatment and rehabilitation for the most types of the disease. Information about spreading of the disease, its etiology, mechanisms of the development and related pathophysiological violations in different organs and systems of the child's organism is also presented. Clinical picture is described dependently on the glycogen storage disease type (Ia or Ib ones) and the age of manifestation of symptoms. Attention is also attracted to hypoglycemic conditions — typical complication for infants — and to their potentially unfavorable for further physical and psycho-neurological development sequels. Basic aspects of clinical and additive laboratory and instrumental diagnostics and differential diagnostics with disorders accompanied by similar clinical features are given in the article as well. A special attention is accented on nutrition of those patients with glycogen storage disease type I as a basic method of treatment which may both improve quality of patients' life and its longevity and lead in complete resolution of pathological changes in organs and systems. In this part of the article quantitative and qualitative characteristics of feeding ration and its age-dependent peculiarities of children sick with glycogenosis type I are given. Attention is paid to the necessity of corn raw starch prescription, recommendations about calculation of its necessary quantity and regimen of use in different ages are given. Necessity of uninterrupted night feedings in children of the first year of life — an important method of hypoglycemia and its severe complications prevention is explained. Moreover, recommendations of glycemia and lactatemia control are presented. Peculiarities of one of the typical for the disease concomitant disorders as dyslipidemia and such prolonged consequences as osteoporosis and gout are discussed. At the end of the article recommendations which can potentially contribute to the improvement of quality of life of children with glycogenosis type I are described.

Key words: children, glycogen storage disease, glycogenosis, nutritive support, orphan diseases.

Гликогеновая болезнь I типа: особенности клинического течения, диагностики и диетологической поддержки на современном этапеА.А. Горбеев¹, В.С. Березенко², Г.Э. Козинкевич¹¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Представлены современные данные относительно особенностей клинического течения, диагностики и диетологической поддержки при гликогеновой болезни, или гликогенозе, I типа — орфанного инвалидизирующего заболевания, в основе которого лежит нарушение обмена гликогена, результатом которого является его накопление в печени, почках, кишечнике и других органах. Акцентируется внимание на актуальности проблемы гликогенозов в Украине в силу отсутствия государственных протоколов лечения и реабилитации для большинства типов заболевания. Приведены данные касательно распространенности заболевания, его этиологии, механизмах развития и обусловленных этими механизмами патофизиологических нарушениях в различных органах и системах детского организма. Клиническая картина рассматривается в зависимости от типа гликогеновой болезни (Ia или Ib тип), а также в зависимости от возраста, в котором заболевание манифестировало. Особое внимание уделяется гипогликемическим состояниям, к развитию которых особенно склонны дети первого года жизни, а также их потенциально неблагоприятным для дальнейшего физического и психоневрологического развития последствиям. В статье также приводятся основные аспекты клинической и лабораторно-инструментальной диагностики, а также представлена дифференциальная диагностика с основными заболеваниями со схожей клинической симптоматикой. Основное внимание уделяется диетологической поддержке пациентов с гликогеновой болезнью I типа, как основному методу лечения, способному не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и способствовать полному разрешению патологических изменений в органах и системах детского организма. В этом разделе статьи представлены качественные и количественные характеристики рациона детей с гликогенозом I типа, а также его особенности в соответствии с возрастом ребенка. Уделяется внимание необходимости использования сырого кукурузного крахмала, даются рекомендации по определению необходимого его количества и режиму назначения в разных возрастных категориях. Объясняется необходимость непрерывных ночных кормлений, благодаря которым возможно избежать развития гипогликемии и тяжелых ее последствий. Кроме того, рассматриваются рекомендации относительно способов контроля гликемии и лактатамии. В статье также приведены особенности диетологической коррекции при таком патологическом проявлении заболевания, как нарушение липидного обмена, а также таких отсроченных последствиях, как остеопороз и подагра. В конце статьи приведены рекомендации детям с гликогенозом I типа, внедрение которых значительно способствует улучшению качества жизни данной группы пациентов.

Ключевые слова: дети, гликогеновая болезнь, гликогеноз, диетологическая поддержка, орфанные заболевания.

Глікогенова хвороба (ГХ), або глікогеноз — загальна назва спадкових хвороб вуглеводного обміну, зумовлених недостатністю або дефектами активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі глікогену. Як наслідок, спостерігається накопичення глікогену в печінці, нирках, серцевому і скелетних м'язах, а також розвивається гіпоглікемія та інші порушення [1,2,4,9,24]. Поширеність ГХ у дитячій популяції становить від 1:68 000 до 1:40 000 [1,2,4,24]. Нажаль, немає об'єктивної інформації щодо поширеності захворювання серед населення України. Глікогенози є інвалідизуючими захворюваннями, які без вчасного належного лікування швидко прогресують і призводять до декомпенсації функції різних органів і систем та смерті дитини. Навіть за найсприятливіших типів захворювання якість життя таких пацієнтів низька [11,31]. Водночас за умови належної корекції захворювання в багатьох випадках можливий зворотний розвиток симптомів, що ставить проблему вчасної діагностики і адекватного лікування ГХ у ранг актуальних питань педіатрії.

Сьогодні в Україні проблема діагностики й лікування глікогенозів є надзвичайно гострою. Це значною мірою пов'язане з відсутністю розроблених протоколів та рекомендацій щодо курації дітей для більшості глікогенозів. У кра-

їнах, в яких лікування дітей з ГХ проводять відповідно до розроблених алгоритмів, життя пацієнтів більш тривале, а якість вища. Нажаль, з нашої точки зору, в Україні значущість проблеми недооцінена, настороженість лікарів низька, що зумовлює пізню діагностику захворювання. Навіть після встановлення діагнозу більшість медичних працівників нерозуміють, хто конкретно повинен супроводжувати таких пацієнтів, і не мають чіткої стратегії курації таких дітей. Крім того, основним методом лікування найпоширеніших типів глікогенозів є правильно організоване харчування дитини, яке дає змогу зупинити прогресування патології і досягти стійкої ремісії. Крім того, грамотний підхід до курації дітей з ГХ передбачає залучення фахівців різних спеціальностей. Лише мультидисциплінарний підхід дасть змогу досягти найкращих результатів лікування таких пацієнтів.

Відомо близько 15 типів глікогенозів, проте найчастіше зустрічаються I, III, VI і IX типи. Глікогеноз I типу є аутосомно-рецесивним, пан-етнічним захворюванням із генною мутацією, виявленою в кавказького, азіатського, іспанського населення та євреїв ашкеназі. Рівень поширеності становить приблизно 1–40/100 000 і є найвищим серед популяції євреїв ашкеназі — 1/20 000 [17]. Патологія зумо-

влена дефіцитом активності глюкозо-6-фосфатази (ГХ Іа) або дефіцитом мікросомального транспорту білка для глюкозо-6-фосфату (ГХ Іб). Глюкозо-6-фосфатаза (Г-6-Ф) є ферментною системою, локалізованою на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, яка разом зі своїм транспортером (SLC37A4/G6PT) формує комплекс, що відповідає за утворення глюкози шляхом каталізації кінцевої фази глікогенолізу і глюконеогенезу [1,2,4]. Г-6-Ф є ключовим ферментом регуляції рівня глікемії (РГ). Дефіцит Г-6-Ф або протеїнів її мікросомального транспорту приводить до надлишкового накопичення глікогену й жиру в печінці, нирках і слизовій оболонці кишечника. У таких пацієнтів спостерігається широкий спектр клінічних проявів, включаючи гепатомегалію, гіпоглікемію, лактат-ацидемію, гіперліпідемію, гіперурикемію і затримку росту. Основна симптоматика при ГХ Іа пов'язана з гіпоглікемічними станами в ранньому дитинстві. Для пацієнтів із ГХ Іб характерними є нейтропенія, порушення функції нейтрофілів і запальне захворювання кишечника [2,5,22].

Маніфестація ГХ І залежить від віку дитини і може відбутися як у неонатальному періоді у вигляді гіпоглікемії і лактат-ацидозу, так і у віці 3–6 місяців у вигляді гепатомегалії і/або симптомів гіпоглікемії та зумовлених нею судом.

Діагноз формується на основі клінічних симптомів, специфічного поєднання біохімічних змін, результатів молекулярного генетичного обстеження і/або ферментного аналізу біоптатів печінки.

Симптоматична гіпоглікемія може виникнути невдовзі після народження дитини, проте в багатьох випадках симптоми гіпоглікемії відсутні, доки дитина вживає достатній вміст глюкози. Коли дитина перестає їсти вночі або порушується звичайний ритм годувань зі збільшенням проміжків між вживанням їжі при супутніх захворюваннях, виникають симптоми гіпоглікемії. У ранньому віці рівень глюкози (РГ) може знизитися до 2,2 ммоль/л протягом 3–4 год, тому триваліші проміжки між годуваннями можуть спровокувати тяжку гіпоглікемію з лактат-ацидемією і метаболічним ацидозом [4,5,19,24]. Попри те, що тяжкість гіпоглікемічних епізодів зменшується з віком, відсутність адекватної терапії призводить до значного порушення фізичного розвитку, затримки пубертату і багатьох інших несприятливих наслідків, яким можна запобігти шляхом забез-

печення належного метаболічного контролю з ранніх років життя пацієнта [4,32]. У поодиноких випадках зниження РГ є помірним і не проявляється клінічно в дитячому віці. При цьому захворювання вперше діагностується в дорослому віці, коли виявляються аденоми печінки і гіперурикемія [1,4,6,7,24]. У таких пацієнтів може виникнути тахіпное, зумовлене лактат-ацидозом, що симулює прояви пневмонії [24]. У деяких випадках захворювання діагностується, коли, виявивши збільшений у розмірах живіт, лікар призначає ультразвукову діагностику (УЗД) органів черевної порожнини. УЗ-зміни печінки при ГХ І, ГХ ІІІ і деяких інших хворобах накопичення однакові, проте супутня нефромегалія і типові біохімічні зміни є ключовими в діагностиці ГХ І [1,4,9,24].

Дитина, яка не отримувала лікування, зазвичай має низький відповідно до віку зріст, округле («лялькове») обличчя з виразними щокми, що нагадує вигляд при синдромі Кушинга. Вона відстає у фізичному й моторному розвитку. Когнітивні функції відповідають віку доти, доки не з'являться наслідки ураження тканини головного мозку, зумовлені рецидивними гіпоглікемічними станами.

Слід зазначити, що при ГХ І гепатомегалія з віком зменшується, а частота розвитку аденом печінки збільшується, переростаючи в деяких пацієнтів у гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [8,9,24].

ГХ І асоційована з геморагічними захворюваннями, пов'язаними з порушеною функцією тромбоцитів і/або їх дефектами, подібними до таких при хворобі Віллебранда. Окрім того, у цих хворих часто виявляється с'янемія, особливо в осіб з аденомами печінки [24], а також дефіцит вітаміну D. У пацієнтів із ГХ І знижена кісткова маса, саме тому в них підвищений ризик розвитку остеопорозу і, як наслідок, переломів [27].

Проблемою жінок репродуктивного віку з ГХ І може бути менорагія. Окрім того, в дівчаток віком від 4 років зафіксовано випадки синдрому полікістозних яєчників, проте це не відобразалося на їх фертильності [21]. Іншим патологічним проявом захворювання є легенева гіпертензія. Сироватка крові нелікованих хворих часто каламутна або «молочна» з надзвичайно високою концентрацією тригліцеридів і помірно високою концентрацією фосфоліпідів, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і низьким вмістом ліпопротеїдів високої щільності. Ранній атеросклероз із

ризиком ішемічного інсульту є потенційно можливим пізнім ускладненням захворювання. У деяких пацієнтів із виразною гіперліпидемією (особливо тяжкою персистуючою гіпертригліцеридемією $>1,000$ мг/дл) зростає ризик розвитку гострого панкреатиту. У пацієнтів із ГХ переважно типу Іб значно збільшується ризик розвитку кроноподібного ентероколіту [10,21,24,25].

Схильність до кровотеч маніфестує у вигляді повторних носових кровотеч у молодшому віці, змінюючись помірними кровотечами після видалення зубів або інших оперативних втручань і менорагій у старшому віці. У цих хворих знижується здатність тромбоцитів до адгезії та агрегації, які є вторинними порушеннями і можуть мати зворотний розвиток після нормалізації метаболічного профілю [4,24].

Більшість пацієнтів із ГХ І мають нефромегалію, що легко визначається на УЗД. У нелікованих хворих розвивається порушення проксимального відділу каналців, що проявляється глюкозурією, фосфатурією, гіпокаліємією, генералізованою аміноацидурією [1,4,24,28]. Проксимальна тубулярна дисфункція є цілком оборотною за умови нормалізації метаболічного профілю. У деяких пацієнтів розвивається ацидифікація дистальних каналців, асоційована з гіпоцитратурією і гіперкальціурією, створюючи передумови до формування нефрокальцинозу і уролітіазу. В окремих випадках можливими є гіперфільтрація з мікроальбумінурією, а також розвиток тяжкої ниркової недостатності з протеїнурією, гіпертензією, зниженням кліренсу креатиніну, зумовленим фокальним сегментарним гломерулосклерозом та інтерстиціальним фіброзом. Пацієнти з постійно високими рівнями лактату, ліпідів і сечової кислоти в сироватці мають високий ризик розвитку нефропатії [4,24,28].

Лабораторні зміни, типові для ГХ І, включають гіпоглікемію, лактат-ацидоз, гіперурикемію, гіпертригліцеридемію і, при ГХ Іб, нейтропенію (персистуючу або циклічну) [1,14,22,24,28]. Тяжкість останньої варіює від легкої до тяжкої з повним агранулоцитозом і асоціюється з частими інтеркурентними захворюваннями (бактеріальними інфекціями ротової порожнини, включаючи стоматит, гінгівіт, парадонтит, запальними захворюваннями кишечника) та підвищеною частотою аутоімунної патології щитоподібної залози і гіпотиреозу [5,10,24]. Для виключення

інших причин гіпоглікемії використовують тест зі стимуляцією глюкагоном. Такий тест проводять лише під ретельним наглядом лікарів, оскільки він може викликати метаболічний ацидоз у пацієнтів із ГХ І. За результатами цього тесту для пацієнтів із ГХ характерним є значне підвищення лактату у крові і відсутність змін або незначне підвищення глюкози крові [24].

Біопсію печінки часто призначають для диференційної діагностики різноманітних причин гепатомегалії [1,4,9]. Проте при високій вірогідності діагнозу ГХ немає потреби в такій діагностичній процедурі, оскільки сьогодні доступні генетичні тести для підтвердження діагнозу [24]. У більшості випадків дослідження біоптату печінки дає змогу встановити правильний діагноз, але його результати залежать від дотримання методики дослідження біоптату [24,30]. Гістологічне дослідження зазвичай допомагає диференціювати ГХ І від інших ГХ, що перебігають з ураженням печінки, і виявляє збільшені в розмірах гепатоцити за рахунок рівномірно розподілених включень глікогену й жиру. Кількість глікогену може бути нормальною або незначно збільшеною. Ліпідні вакуолі великі і чисельні. Клінічні аналізи підтверджують загальну ферментну активність Г-6-Ф-ази у зразках тканини печінки. Нормальне значення цього показника становить $3,50 \pm 0,8$ ммоль/хв/г. У більшості пацієнтів із ГХ Іа показник ферментативної активності становить $<10\%$ від норми. Визначення активності Г-6-Ф транслокази у свіжозаморожених зразках тканини печінки є проблематичним і не застосовується в діагностиці ГХ Іб [9,24].

Для підтвердження діагнозу також застосовують молекулярно-генетичне дослідження з повним генетичним секвенуванням G6PC (ГХ Іа) і SLC37A4 (ГХ Іб) [14,19,24]. За розвиток ГХ І мутації G6PC відповідають у 80% випадків, а мутації SLC37A4 – у 20% [17,24]. Аналіз мутацій є першочерговим кроком у разі підозри на ГХ І. Зазвичай спочатку виконують повне секвенування G6PC (у разі відсутності нейтропенії). За можливості, діагностику доповнюють дослідженнями активності Г-6-Ф-ази в замороженому зразку біоптату печінки; зниження ферментної активності підтверджує діагноз ГХ І.

Диференційну діагностику ГХ І наведено в таблиці 1 [24].

Таблиця 1

Диференційна діагностика глікогенової хвороби I типу

Захворювання	Симптоми, подібні до GX I	Симптоми, відмінні від GX I
GX0 (дефіцит глікогенсинтетази)	Гіпоглікемія натще	Відсутність гепатомегалії Постпрандіальна гіперглікемія Постпрандіальна гіпераланінемія Постпрандіальна гіперлактатемія Кетоз натще
GX III	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіпертрансаміназемія Гіперліпідемія	Менш виразна гіпоглікемія Більш виразний кетоз Відсутність гіперлактатемії Відсутність гіперурикемії Більш висока гіпертрансаміназемія (показники АЛТ, АСТ ≥ 500 Од/л) Ураження серцевого та скелетних м'язів із підвищенням креатинкінази при GXH IIIa
GXIV	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія Гіпоальбумінемія Подовження протромбінового часу	Відсутність виразної гіпоглікемії до стадії печінкової декомпенсації Підвищення ГГТ
GXVI	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіпертрансаміназемія Гіперліпідемія	Гіпоглікемія виключно натще Гіпоглікемія завжди асоційована з гіперкетозом Нормолактатемія, епізодично постпрандіальна гіперлактатемія
GXIX	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіпертрансаміназемія Гіперліпідемія Проксимальна тубулярна дисфункція нирок (X-зчеплена форма)	Гіпоглікемія менш тяжка, зазвичай лише натще і асоційована з гіперкетозом Нормолактатемія Постпрандіальний метаболічний ацидоз (рідко) Фіброз печінки, який може розвинути в цироз (рідко)
GXXI (синдром Фанконі—Бікеля)	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія Гіпоглікемія натще з кетозом Глюкозурія Протеїнурія Фосфатурія Генералізована аміноацидурія	Постпрандіальна гіперглікемія Хронічна діарея (зумовлена мальабсорбцією вуглеводів) Гіпофосфатемічний рахіт Низький зріст
Порушення глюконеогенезу	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіперлактатемія Гіперурикемія Гіпертрансаміназемія	Гіпоглікемія після тривалих проміжків між прийомами їжі (нічне голодування) і під час захворювань
Первинне ураження печінки (дефіцит α-1-антитрипсину, гепатит тощо)	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія	Відсутність гіпоглікемії Відсутність гіперлактатацидемії
Інші хвороби накопичення (Німанна—Піка, Гоше тощо)	Гепатомегалія Спленомегалія Затримка в рості Гіперліпідемія	Гіпоглікемія натще нетипова Характерні зміни клітин зі специфічними для кожного із захворювань депозитами Ураження інших органів і систем Незначна спленомегалія
Вроджена непереносимість фруктози	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія	Розвиток симптомів, пов'язаний з вживанням фруктози і їх зникнення після виключення фруктозо-вмісних продуктів із раціону

Лікування і спостереження

Глікогенова хвороба є мультисистемним порушенням, що потребує мультидисциплінарного підходу із залученням спеціалістів генетичного, ендокринологічного, гепатологічного, нутрицевтичного, нефрологічного, гематологічного, кардіологічного профілів для корекції виявлених порушень. У разі необхідності трансплантації печінки або нирок до команди консультантів також залучають трансплантологів [2,8,24]. Усі задіяні спеціалісти повинні чітко усвідомлювати механізми розвитку захворювання, його різнобічні прояви, а також вплив патології на психологічний та емоційний стан пацієнта і членів його родини.

Гастроентерологічні/нутриціологічні аспекти. Дефект Г-6-Ф-ази і транслокази значно впли-

ває на нутритивний статус хворих із GX I. Нутритивна підтримка пацієнтів із GX Ia і Ib однакова, проте хворі з GX Ib можуть потребувати додаткового нутрицевтичного втручання, пов'язаного з наслідками нейтропенії, такими як кроноподібний ентероколіт [1,4,9,10,25].

Курація немовлят і дітей раннього віку. Гіпоглікемія — порушення, що виявляється першим при GX I — визначає усі аспекти харчування й режиму немовлят і дітей раннього віку (у рідкісних випадках GX I у дітей старшого віку і дорослих може перебігати без гіпоглікемії). Критично важливо, щоб первинна нутритивна оцінка була розгорнутою і включала не лише документування споживання їжі, але й опис характеру сну, симптомів гіпоглікемії,

Таблиця 2
Потреба пацієнтів із глікогеновою хворобою
I типу в основних харчових нутрієнтах
та енергії залежно від віку

ХН	Вік, роки						% доб. кал.	
	1–3	4–6	7–10	11–13		14–17		
				Х	Д	Х		Д
Білки, г	64	82	98	114	104	124	108	17
Жири, г	28	36	43	50	46	55	48	17
Вуглеводи, г	248	317	378	443	402	483	419	66
Енергетична цінність, ккал	1540	1971	2351	2749	2502	3000	2607	100

режиму годування, показників РГ, гастроінтестинальних розладів, а також інформацію щодо додаткового вживання вітамінних і мінеральних комплексів. РГ у недиагностованих або погано відкорегованих випадках може опускатися <3,9 ммоль/л навіть після нетривалого проміжку між вживанням їжі (<3–4 год). Після встановлення діагнозу і призначення нутритивної підтримки вкрай необхідним є ретельне моніторування РГ та інших лабораторних показників, оскільки дитина росте і її нутритивні потреби змінюються. Без регулярного моніторування асимптоматично низький РГ призводить до затримки розвитку та росту, субоптимального метаболічного контролю. Необхідно підтримувати РГ не менше 3,9 ммоль/л і запобігати різким його коливанням [1,2,4,9,20,24].

Повторна гіпоглікемія призводить до лактат-ацидозу, гепатомегалії, гіпертригліцеридемії, гіперурикемії та затримки розвитку в дітей молодшого віку. Тому уникання тривалих проміжків між вживанням їжі є першочерговим завданням лікування дітей з ГХ I. Для профілактики розвитку гіпоглікемії застосовують часті годування невеликими порціями їжі з високим вмістом комплексних (складних) вуглеводів (переважно багатих на клітковину), рівномірно розподілених протягом 24 год.

Добовий розподіл нутрієнтів (табл. 2) має бути таким: вуглеводи — 60–70% добового калоражу, білки — 10–15%, жири — решта калорій (у дітей віком від 2 років обов'язково має бути <30% добового калоражу) [2]. Унаслідок дефіциту Г-6-Ф фруктоза і галактоза не метаболізуються до глюкозо-6-фосфату, що призводить до порушень обміну речовин. Сьогодні немає одностайної думки щодо необхідності обмеження цих двох цукрів у харчуванні дитини, проте сахарозу (глюкозу і фруктозу)

і лактозу (галактозу і глюкозу) в більшості випадків все ж обмежують або виключають із раціону (табл. 3, 4). У разі виключення цих цукрів дитина позбавляється важливих джерел мінералів і мікроелементів, тому необхідна додаткова суплементация для уникнення дефіцитних станів [2,21].

Дитина раннього віку має отримувати вільні від цукру соєві або вільні від сахарози, фруктози, лактози суміші кожні 2–3 год. Як тільки дитина починає спати довше 3–4 год, необхідно або будити її кожні 3–4 год для визначення РГ і годування, або використовувати нічне зондове годування (НЗГ) [1,16,24]. Враховуючи небезпечні для життя ризики тяжкої гіпоглікемії (судоми, необоротне пошкодження мозку і навіть смерть), слід навчити батьків дитини або дитину (старшого віку) правилам введення назогастрального зонду або G-зонду (встановлюється хірургічним шляхом і забезпечує перманентний доступ, що вкрай важливо для вчасного введення їжі й усунення гіпоглікемії).

Сирий кукурудзяний крохмаль (СКК) використовують для лікування гіпоглікемії у хворих на ГХ I дітей з початку 1980-х років [2,12]. Уніфікованих рекомендацій стосовно віку початку введення СКК немає. Найчастіше вводять СКК у раціон дитини між 6 і 12 місяцями життя. Перетравлювання СКК відбувається за участі амілази, кількість якої може бути недостатньою до 2 років життя, тому починають вводити СКК із мінімальної кількості з наступним поступовим її збільшенням. Це забезпечує поліпшення толерантності до СКК. Такі побічні ефекти СКК, як метеоризм, здуття і діарея, зазвичай самостійно зникають протягом 2 тижнів. У багатьох випадках для усунення побічних ефектів СКК застосовують препарати панкреатичних ферментів, проте їх рутинне використання не раціональне. СКК розщеплюється дуже повільно, забезпечуючи стабільне і поступове надходження глюкози в кровоносне русло, підтримуючи таким чином сталий РГ протягом тривалого часу [1,4,13,15,24,26].

Загально рекомендована кількість СКК становить 1,6 г/кг ідеальної маси тіла кожні 3–4 год для дітей молодшого віку і 1,7–2,5 г/кг кожні 4–5 год (інколи 6 год) для старших дітей, підлітків і дорослих. Незалежно від самопочуття дитини проводять регулярний контроль РГ для забезпечення стабільного метаболічного контролю [13]. Рекомендують використовувати СКК одного і того самого виробника, а заміну (за потреби) СКК на продукт іншого вироб-

ника проводять під контролем нутриціолога і ретельного моніторингу РГ.

СКК можна змішувати з вільними від сахарози, фруктози і лактози формулами, вільними від цукру соєвими формулами, вільними від цукру напоями і/або водою.

В ідеалі кількість СКК зважують на вагах і лише за відсутності такої можливості – вимірюють столовими ложками. Кількість СКК в одній столовій ложці приблизно становить 8 г. Зазвичай СКК розводять так: 1 г на 2–3 мл рідини, проте ця кількість може бути більшою залежно від індивідуальних толерантності та вподобань. Також допускають розведення 3 г у 10 мл рідини. Кількість рідини збільшують за наявності гастроінтестинальних симптомів. При цьому ретельно стежать за часовими сигналами для унеможливлення пропуску застосування СКК. Батькам рекомендують прокидатися по черзі, щоб уникнути депривації сну з наступним пропуском годування [24].

Моніторування РГ є необхідним для адекватного контролю захворювання [4,13,24]. Часті визначення РГ обов'язкові для первинного призначення дієтологічних рекомендацій і наступного запобігання розвитку гіпоглікемії. Результати моніторингу РГ документують перед кожним візитом до лікаря для регулювання введення СКК, дієти та НЗГ. Детально записують час, РГ, вживання усіх продуктів, СКК і напоїв, фізичних навантажень протягом 2–3 днів до візиту до лікаря. У разі зміни дози СКК, визначають РГ через 4 год, а надалі – з годинними інтервалами для встановлення часу, за який введена доза СКК приведе до РГ $\geq 3,9$ ммоль/л. Частий моніторинг РГ також проводять у випадку зміни щоденної активності, шкільного розкладу, а також при захворюваннях.

Моніторинг рівня лактатемії крові за допомогою портативного лактат-метру може доповнити глюкометрію, особливо під час захворювань дитини, при цьому запобігає гострому погіршенню стану, госпіталізації і/або сигналізує про необхідність невідкладних заходів. Застосування лактат-метру є більш виправданим при ГХ Іа, ніж при ГХ Іб [24].

Ще одним інструментом контролю РГ є система тривалого моніторингу РГ, яку рутинно застосовують пацієнтів із цукровим діабетом [3,24]. Проблемою є зменшення чіткості визначення низьких рівнів глюкози крові, у зв'язку з чим можна «пропустити» гіпоглікемію (що, за даними одного з досліджень,

становить близько 20% усіх випадків). Система може бути корисною у визначенні асимптоматичних гіпоглікемій [3,23,24].

При РГ < 3 ммоль/л призначають лікування гіпоглікемії. Симптомами гіпоглікемії є: летаргія, м'язова слабкість, нудота, занепокоєння, тремор, потовиділення. Проте в деяких випадках може не бути симптомів гіпоглікемії, поки рівень глікемії не сягне вкрай низьких значень. Лікування гіпоглікемії проводять у два етапи. Спершу відновлюють РГ за допомогою введення швидких джерел глюкози (розчин 20% глюкози). Надалі дитині дають легкий перекус або СКК для підтримання належного РГ. Усі пацієнти з ГХ І повинні носити браслет із відповідною інформацією, оскільки вчасна невідкладна допомога є життєво важливою для них. Якщо епізоди гіпоглікемії повторюються, необхідно виявити причину і, за необхідності, переглянути дозу СКК [31].

У деяких випадках батьки для запобігання гіпоглікемії перегодовують дітей, а це може призвести до надлишкової ваги і навіть до підвищеного накопичення глікогену, яке з часом спричиняє гіперінсулінемію та інсулінорезистентність. Надмірне споживання СКК або вживання його близько до прийому їжі може знизити апетит під час останнього, зменшуючи надходження нутрієнтів і спричиняючи нутритивний дефіцит. Окрім того, перегодовування може поглиблювати лактацидоз і погіршувати гастроінтестинальні симптоми [1,24,29].

Важливо регулярно визначати зріст, масу тіла, співвідношення маса/зріст, індекс маси тіла і обвід голови в пацієнтів із ГХ. Зміни параметрів фізичного розвитку можуть вказувати на недостатній метаболічний контроль. Якщо після перегляду дієти, режиму застосування СКК і НЗГ параметри фізичного розвитку не поліпшуються, дитину направляють на консультацію до ендокринолога.

Пізні ускладнення та наслідки ГХ І типу

Пацієнти з ГХ І мають ризик розвитку остеопорозу. Адекватний метаболічний контроль із повним забезпеченням потреб у макро- і мікронутрієнтах дає змогу уникнути втрати або зменшення кісткової маси. Обов'язковими засобами контролю є денситометрія та визначення рівня 25-ОН D.

Подагра – пізнє ускладнення захворювання. Дотримання дієтичних рекомендацій та адекватний метаболічний контроль можуть запо-

Таблиця 3

Рекомендовані продукти та страви в раціоні пацієнтів із глікогеновою хворобою I типу

Група продуктів	Продукти
Молочні вироби	Не більше однієї порції на день: 1 порція низької жирності молока (соевого чи мигдального) 1 порція низької жирності йогурту без цукру 45 г твердого сиру
Крупи	Різноманітні, без додавання цукру
Хлібобулочні вироби	Білий пшеничний або житній хліб Крекери, маца Бісквіти
Крохмаль	Коричневий і білий рис Макарони (бажано з твердих сортів пшениці) Попкорн Тартілья Біла картопля
Овочі	Усі некрохмалисті овочі, включаючи спаржу, капусту, шпинат, кабачок, цибулю, зелені боби, ріпу, зелень
Фрукти	Лимон, лайм, авокадо
М'ясо	Пісне пташине, яловиче, свиняче, риб'яче
Боби/горіхи	Усі боби та горіхи
Супи	Усі супи на бульйоні, звареному на дозволених м'ясі, крупах й овочах
Жири	Кукурудзяна, рапсова, лляна, гарбузова, соєва олії та соуси на їх основі
Солодоці	Замінники цукру, сукралоза, декстроза 100% кукурудзяний та рисовий сиропи Безцукрові желе та пудинги Цукерки на основі декстрази

Таблиця 4

Заборонені продукти і страви в раціоні пацієнтів із глікогеновою хворобою I типу

Група продуктів	Продукти
Молочні вироби	Морозиво Солодкі йогурти Солодке молоко
Крупи	Крупи з додаванням фруктів або цукру
Хлібобулочні вироби	Хліб із родзинками Мафіни Солодкі булочки та випічка Вафлі
Крохмаль	Будь-які продукти з крохмалем із додаванням цукру Батат
Овочі	Будь-які з додаванням цукру, молока, сиру Кукурудза, горох, морква Томат
Фрукти	Усі інші свіжі, консервовані, сухі фрукти
М'ясо	Субпродукти Жирні сорти м'яса Приготовлені з додаванням жиру м'ясні страви
Боби/горіхи	Усі з додаванням цукру
Супи	Вершкові крем-супи
Жири	Трансжири, насичені жири Кокосове масло Суміші для ентерального харчування, збагачені середньоланцюговими тригліцидами
Солодоці	Усі інші цукри, цукерки, сиропи, збагачений фруктозою кукурудзяний сироп, мед, меляса, сорбітол, тростинний цукор, соки

бігти високим рівням сечової кислоти у крові, загрозливим щодо розвитку подагри. Пацієнтам, схильним до нападів подагри, рекомендують відповідну дієту і призначають алопуринол (із ретельним моніторингом його побічних реакцій у вигляді синдрому гіперчутливості й синдрому Стівенса—Джонсона).

Інші дієтологічні аспекти

У деяких пацієнтів, попри ретельне дотримання дієтологічних рекомендацій, спостерігається персистування підвищених рівнів тригліцидів і холестерину. Хоча наслідки гіперліпідемії при ГХ I вивчалися протягом тривалого часу, досі не вироблена єдина стратегія щодо прогнозування й лікування пізніх її наслідків. Вивчалися нутрицевтичні та медикаментозні аспекти впливу, включаючи дослідження харчових волокон, статинів, ніацину і риб'ячого жиру. На сьогодні продовжується дослідження впливу середньоланцюгових тригліцидів на зниження рівнів холестерину і тригліцидів у крові. Виявлено ефективність вітаміну E у зниженні частоти інфекційних захворювань

і збільшенні кількості нейтрофілів у пацієнтів із ГХ Iб [9,24].

У нижченаведених таблицях наведено інформацію щодо рекомендованих (табл. 2) та заборонених (табл. 3) продуктів у раціоні дитини з ГХ I, а також щодо потреб пацієнтів в основних харчових нутрієнтах та енергії залежно від віку (табл. 4).

Рекомендації дитині з ГХ I [1,2,9,24]:

1. Проведення всіх необхідних вакцинацій відповідно до діючого календаря профілактичних щеплень.
2. Уникнення застосування медикаментів, які можуть спровокувати гіпоглікемію. Обов'язкове ознайомлення з інструкцією до нового медичного препарату, застосовуваного уперше.
3. Дозовані фізичні навантаження відповідно до віку, проте професійний спорт та участь у спортивних змаганнях протипоказані через ризик ураження печінки.
4. Ретельна регулярна гігієна ротової порожнини та регулярний моніторинг здоров'я зубів дитини.

5. У разі інфекційних захворювань — госпіталізація з повним обстеженням дитини.

6. Обов'язкова наявність в дитини (або членів її родини) при собі «аварійного листа» з усією необхідною інформацією щодо невідкладної допомоги і госпіталізації, а також наявність аптечки.

7. Носіння браслету з необхідною інформацією для вчасного сповіщення та надання невідкладної допомоги.

Зважаючи на те, що ГХ належить до рідкісних спадкових захворювань, що виключає можливість проведення великих когортних

і рандомізованих контрольованих досліджень, у створенні таких протоколів у світі використовують виключно тематичні дослідження експертів, опубліковані протягом останніх 20 років. Наразі в Україні немає наукової бази тематичних напрацювань, як і державних протоколів лікування ГХ I. Це свідчить про нагальну потребу розробки стратегії лікування дітей з глікогенозами з акцентом на правильно організованому лікувальному харчуванні, а також на залученні спеціалістів різних профілів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, Potapov AS, Bakanov MI, Polyakova SI, Gundobina OS, Lozovator AL. (2012). Glikogenovaya bolezn u detey: uchebnoe posobie (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya). Moskva: Peditrʼb: Soyuz peditrov Rossii: 128. [Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Сурков АН, Потапов АС, Баканов МИ, Полякова СИ, Гундобина ОС, Лозоватор АЛ. (2012). Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие (Болезни детского возраста от А до Я). Москва: Педиатрʼб: Союз педиатров России: 128].
- Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta (2-e izd.). (2015). Rukovodstvo dlya vracha. Pod red. T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moskva: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe aginstvo»: 717. [Клиническая диетология детского возраста (2-е изд.). (2015). Руководство для врача. Под ред. Т.Э.Боровик, К.С.Ладодо. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»: 717].
- Kondrahina II, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, Batiyova AS, Snovskaya MA, Kozhevnikova OV, Potapov AS. (2015). Opyit ispolzovaniya sistemyi nepreryvnogo monitoringa soderzhaniya glyukozyi u detey s glikogenovoy boleznuyu. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: 60 (1): 4–11. [Кондрахина ИИ, Сурков АН, Намазова-Баранова ЛС, Батырова АС, Сновская МА, Кожевникова ОВ, Потапов АС. (2015). Опыт использования системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы у детей с гликогеновой болезнью. Клиническая лабораторная диагностика: 60(1): 4–11].
- Surkov AN. (2019). Glikogenovaya bolezn u detey: novyye aspektyi patogeneza, sovremennyye podhodyi k diagnostike, optimizatsiya vedeniya patsientov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.08. Moskva: 27. [Сурков АН. (2019). Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Москва: 27].
- Alsultan A, Sokol RJ, Lovell MA, Thurman G, Ambruso DR. (2010). Long term G-CSF-induced remission of ulcerative colitis-like inflammatory bowel disease in a patient with glycogen storage disease Ib and evaluation of associated neutrophil function. Peditr. Blood Cancer. 55(7): 1410–1413.
- Baheti AD, Yeh MM, O'Malley R, Lalwani N. (2015). Malignant Transformation of Hepatic Adenoma in Glycogen Storage Disease Type-1a: Report of an Exceptional Case Diagnosed on Surveillance Imaging. J Clin Imaging Sci. 5(3): 47.
- Beegle RD, Brown LM, Weinstein DA. (2015). Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I. JIMD Rep. 18: 23–32.
- Biers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. (2014). Liver transplantation in liver storage disease type I. Orphanet J Rare Dis. 9:47.
- Burda P, Hochuli M. (2015). Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 18(4): 415–421.
- Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. (2010). Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. Curr. Opin. Hematol. 17(1): 36–42.
- Cohen JS, Biesecker BB. (2010). Quality of life in rare genetic conditions: a systematic review of the literature. Am J Med Genet A. 152A: 1136–1156.
- Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GP, Weinstein DA. (2008). Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. Am J Clin Nutr. 88(5): 1272–1276.
- Dambaska M, Labrador EB, Kuo CL, Weinstein DA. (2017). Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. Peditr Diabetes. 18(5): 327–331.
- Davit-Spraul A, Piraud M, Dobbelaere D, Valayannopoulos V, Labrune P, Habes D, Bernard O, Jacquemin E, Baussan C. (2011). Liver glycogen storage diseases due to phosphorylase system deficiencies: diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. Mol Genet Metab. 104(1–2): 137–143.
- Derks TG, Martens DH, Sentner CP, van Rijn M, de Boer F, Smit GP, van Spronsen FJ. (2013). Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? Mol Genet Metab. 109(1): 1–2.
- Derks TG, van Rijn M. (2015). Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. J Inherit Metab Dis. 38(3): 537–543.
- Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, Weinstein DA, Bach G, Abeliovich D, Webb M, Risch N. (2004). Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. Am J Med Genet. 129A: 162–164.
- Eminoglu FT, Tumer L, Okur I, Ezgu FS, Hasanoglu A. (2013). Clinical properties and disease prognosis in cases of glycogen-storage disease type 1a and type 1b. Turk Arch Ped. 48: 117–122.
- Galli L, Orrico A, Marcolongo P, Fulceri R, Burchell A, Melis D, Parini R, Gatti R, Lam C, Benedetti A, Sorrentino V. (1999). Mutations in the glucose-6-phosphate transporter (G6PT) gene in patients with glycogen storage diseases type 1b and 1c. FEBS Lett. 459(2): 255–258.
- Heller S, Worona L, Consuelo A. (2008). Nutritional therapy for glycogen storage diseases. J Peditr Gastroenterol Nutr. 47 (1): S15–21.
- Hicks J, Wartchow E, Mierau G. (2011). Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. Ultrastruct Pathol. 35(5): 183–196.
- Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. (2014). Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. Blood. 123(18): 2843–2853.
- Kasapkara CS, Cinasal DG, Hasanoglu A, Tumer L. (2014). Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. Eur J Clin Nutr. 68(1): 101–105.

24. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE et al. (2014). Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 16(11): e1.
25. Lawrence NT, Chengsupanimit T, Brown LM, Derks TG, Smit GP, Weinstein DA. (2017). Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 64(2): e52-e54.
26. Lee PJ, Dixon MA, Leonard JV. (1996). Uncooked cornstarch-efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child.* 74: 546–547.
27. Melis D, Pivonello R, Cozzolino M, Della Casa R, Balivo F, Del Puente A, DionisVici C, Cotugno G, Zuppaldi C, Rigoldi M, Parini R, Colao A, Andria G, Parenti G. (2014). Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type 1a and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type 1b. *Horm Res Paediatr.* 81(1): 55–62.
28. Melis D, Cozzolino M, Minopoli G et al. (2015). Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J Pediatr.* 166(4): 1079–1082.
29. Nalin T, Venema K, Weinstein DA, de Souza CF, Perry ID, van Wandelen MT, van Rijn M, Smit GP, Schwartz IV, Derks TG. (2015). In vitro digestion of starches in a dynamic gastrointestinal model: an innovative study to optimize dietary management of patients with hepatic glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis.* 38(3): 529–536.
30. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. (2012). Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol.* 19(4): 250–262.
31. Rousseau-Nepton I, Huot C, Laforte D, Mok E, Fenyves D, Constantin E, Mitchell J. (2018). Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. *Mol Genet Metab.* 123(3): 326–330.
32. Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, Vieira SM, Schwartz IV. (2014). Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr (Rio J).* 90(6): 572–579.

Відомості про авторів:

Горобець Анастасія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>.

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., зав. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Козинкевич Галина Едвардівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7328-4938>

Стаття надійшла до редакції 18.12.2019 р.; прийнята до друку 11.04.2020 р.

29th World Conference on Clinical Pediatrics

October 05–06, 2020 London, UK

After the grand success of Clinical pediatric 2019, it's our vast pleasure and honor to ask you all to the **29th World Conference on Clinical pediatric**, scheduled at London, U.K during October 05–06, 2020. The themes of the conference is «Enlightening the Advancements and Exploring the New Horizons in Pediatrics»

This is a wonderful chance for the delegates from Universities and Institutes to act with the globe category Scientists. The intending participants will ensure their participation by registering for the Clinical pediatric 2020 conference at the side of your colleagues.

This Conference will provide a forum for the exchange of ideas and views by leading scientists as well as business leaders and investors in this exciting field. Outstanding keynote speakers and well-known leading scientists and experts from around the globe will be expected to share their knowledge at this Pediatric Conference.

In addition to usual Oral displays and talks by world illustrious invited speakers, we are going to be providing workshops, interactive sessions, and active workshops still as symposiums.

Join us at London, U.K to share your expert knowledge with the global platform of the Pediatrics Community.

Why to attend?

Clinical pediatric conference 2020 is a world platform that is about to debate the recent approaches and challenges two-faced in relevant to kid health care and medicine.

Pediatric conference is by design about to promote information within the entire medical Associate in Nursing life sciences with an activity to analyze and work. It would be an ideal venue for the urban Center to share and develop knowledge on key tools. The conduct displays distribute data, meet with current and potential scientists, build a splash with new drug developments, and receive name recognition at the prestigious Pediatric events.

Special Sessions

In addition to the above topics included in the tracks, **29th World conference on Clinical Pediatrics 2020** will host a number of special sessions, focusing in more depth. If you don't find any topic related to your research & you are interested in hosting a special session, please contact us at clinicalpediatric@meetingsnexpo.com

More information: <https://clinicalpediatric.pediatricsconferences.com/>

УДК 616.98:616.5+616.15]:616.1/4-053

**О.І. Дорош^{1,2,3}, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁴, О.О. Селезньов⁵,
А.М. Мих^{1,6}, І.П. Мелько^{1,7}, Н.М. Скалецька², Л.П. Середич^{1,8}**

Парвовірус В19-віремія. Клініко-лабораторна презентація

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Клініка гематології DoctorSmart, м. Львів, Україна

⁴ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁵Патоморфологічна лабораторія CSD Health Care, м. Київ, Україна

⁶Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

⁷Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна

⁸ПМЦ «МініПоліклініка», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):77-86; doi 10.15574/SP.2020.107.77

For citation: Dorosh OI, Petronchak OA, Guley RV, Seleznyov AA et al. (2020). Parvovirus B19-viremia. Clinical and laboratory presentation. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 77-86; doi 10.15574/SP.2020.107.77

Парвовірус В19 (PVB19), колишня назва еритровірус В19, є етіологічним агентом т.з. «п'ятої хвороби», яка переважно зустрічається у дитячому й підлітковому віці. Також його пов'язують із поліморфною клінічною презентацією, апластичними кризами, гемолітичною анемією, тромбоцитопенією тощо, а у породіль — зі самовільними абортami.

Клінічний випадок. Наведено клінічне спостереження PVB19-віремії, яка у дворічного пацієнта була причиною системного ураження. Акцентується увага на тривалій диференціальній діагностиці екзантеми в поєднанні із гепатоспленомегалією, полісерозитом і лейкопенією із нейтропенією, анемією та тромбоцитопенією інфекційного та неінфекційного генезу, в т.ч. виключалися неопластичний процес, колагеноз. Для верифікації діагнозу виконувалися численні мікробіологічні тести, аспіраційна та трепанаційна біопсія кісткового мозку (КМ), пункція плевральної рідини, біопсія шкіри; застосовувалися методи візуалізації: ультразвукове дослідження, рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія. У КМ при цитологічному й гістологічному дослідженні виявлено гігантські еритроїдні клітинні елементи у стадії пронормобласта з виразними внутрішньоядерними включеннями з відтисненням хроматину до периферії ядра, що призвело до підозри щодо PVB19-інфекції, яку підтверджено за допомогою методу полімеразноланцюгових реакцій. Одуjuanня дитини відбулося після застосування метилпреднізолону у дозі 2,7 мг/кг упродовж 28 днів, з поступовою відміною медикаменту.

Висновки. Тема є актуальною в практиці лікарів різних спеціальностей, оскільки від правильної верифікації клінічного діагнозу залежить своєчасність, адекватність та результат лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: парвовірус В19, геморагічний макуло-папульозний дерматит, полісерозит, гепатоспленомегалія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, діти

Parvovirus B19-viremia. Clinical and laboratory presentation

O.I. Dorosh^{1,2,3}, O.A. Petronchak⁴, R.V. Guley⁴, A.A. Seleznyov⁵, A.N. Mykh^{1,6}, I.P. Melko^{1,7}, N.M. Skaletska², L.P. Seredych^{1,8}

¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³«Doctor Smart» Hematology Clinic, Lviv, Ukraine

⁴Private limited company «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁵Pathomorphological Laboratory «CSD Health Care», Kyiv, Ukraine

⁶Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine

⁷Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

⁸Private Medical Center «MiniPoliklinika», Lviv, Ukraine

Parvovirus B19 (PVB19), (formerly erythrovirus B19) is the etiological agent of the so-called «Fifth disease», which is mainly found in childhood and adolescence, but is also associated with polymorphic clinical presentation, aplastic crises, hemolytic anemia, thrombocytopenia etc., and in pregnant women — unauthorized abortions.

Clinical case. Reported a case of PVB19 viremia, which in a 2-year-old patient was the cause of systemic damage. Attention is focused on the long-term differential diagnosis of exanthema in combination with hepatosplenomegaly, polyserositis and leukopenia with neutropenia, anemia and thrombocytopenia of infectious and non-infectious origin, including excluded the neoplastic process, collagenosis. To verify the diagnosis, numerous microbiological tests, aspiration and trepanation bone marrow (BM) biopsy were performed, puncture of pleural fluid, skin biopsy, imaging methods were used: ultrasound (ultrasound), chest X-ray, computed tomography. In BM, cytological and histological studies revealed giant erythroid cell elements in the pronormoblast stage with pronounced intranuclear inclusions with chromatin pressed to the periphery of the nucleus, which led to the suspicion of PVB19 infection, which was confirmed using the polymerase chain reaction method. Recovery of the child occurred after the use of methylprednisolone at a dose of 2.7 mg/kg for 28 days with a gradual withdrawal of the medication.

Conclusions. In our opinion, this topic is relevant in the practice of doctors of various specialties, since the timeliness, adequacy and result of treatment depend on the correct verification of the clinical diagnosis.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: parvovirus B19, hemorrhagic maculopapular dermatitis, polyserositis, hepatosplenomegaly, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, children.

Парвовирус В19-виремия. Клинико-лабораторная презентация

О.И. Дорош^{1,2,3}, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁴, А.А. Селезньов⁵, А.Н. Мых^{1,6}, И.П. Мелько⁷, Н.Н. Скалецька², Л.П. Середич^{1,8}

¹КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Львовський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Клиника гематологии Doctor Smart, г. Львов, Украина

⁴ТОО «Западноукраинская гистологическая лаборатория», г. Львов, Украина

⁵Патоморфологична лабораторія CSD Health Care, г. Киев, Украина

⁶Медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

⁷Центр медицинских инноваций NOVO, г. Львов, Украина

⁸ЧМЦ «МиниПоликлиника», г. Львов, Украина

Парвовирус В19 (PVB19), прежнее название эритровирус В19, является этиологическим агентом т.н. «пятой болезни», которая преимущественно встречается в детском и подростковом возрасте. Также его связывают с полиморфной клинической презентацией, апластическими кризисами, гемолитической анемией, тромбоцитопенией и т.д., а у рожениц — с самопроизвольными абортами.

Клинический случай. Приведено клиническое наблюдение PVB19-виремии, которая явилась причиной системного поражения у двухлетнего пациента. Акцентируется внимание на длительной дифференциальной диагностике экзантемы в сочетании с гепатоспленомегалией, полисерозитом и лейкопенией с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией инфекционного и неинфекционного генеза, в т. ч. исключались неопластический процесс, колагеноз. Для верификации диагноза применялись многочисленные микробиологические тесты, аспирационная и трепанационная биопсия костного мозга (КМ), пункция плевральной жидкости, биопсия кожи, а также методы визуализации: ультразвуковое исследование, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография. В КМ при цитологическом и гистологическом исследовании обнаружены гигантские эритроидные клеточные элементы в стадии пронормобласта с выраженными внутриядерными включениями с вытеснением хроматина к периферии ядра, что вызвало подозрение относительно PVB19-инфекции, которая подтверждена с помощью метода полимеразно-цепной реакции. Выздоровление ребенка наступило после применения метилпреднизолонa в дозе 2,7 мг/кг продолжительностью 28 дней, с постепенной отменой медикамента.

Выводы. Тема является актуальной в практике врачей различных специальностей, поскольку от правильной верификации клинического диагноза зависит своевременность, адекватность и результат лечения болезни.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: парвовирус В19, геморрагический макуло-папулезный дерматит, полисерозит, гепатоспленомегалия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, дети

Вступ

Парвовірус В19, PVB19 (колишня назва еритровірус В19), є етіологічним агентом т.з. «п'ятої хвороби», яка переважно зустрічається у дитячому й підлітковому віці. Також його пов'язують із поліморфною клінічною презентацією, апластичними кризами, гемолітичною анемією, тромбоцитопенією тощо, а у породіль — зі самовільними абортами.

Інфікування PVB19 поширюється переважно повітряно-краплинно через дихальні шляхи та є достатньо поширеним у нашій популяції [20,51,68,69]. У більшості пацієнтів хвороба перебігає безсимптомно і викликає самообмежуючі неспецифічні симптоми, такі як висип, лихоманка, міалгії та артралгії у людей [31,51,65]. У фахових публікаціях повідомляється, що PVB19-інфекція у дітей асоціюється з низкою патологічних станів: васкуліт [55,66], нефрит [25,38,64], артеріїт [17], системний червоний вовчак [4,54], енцефаліт [25,43], хвороба Кавасакі [46], міокардит [30,26,62], гепатит [27,33], артрит [17] та іншими [7,14,15,21,31,37,39,61]. Цей вірус викликає різноманітні гематологічні прояви: парціальну еритроцитичну аплазію [42,57,63], гемолітичну анемію [41], нейтропенію [28,32], ідіопатичну [2] та амегакаріоцитарну тромбоцитопенію [5], комбінацію нейтропенії та

тромбоцитопенії [60], гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз [26]. Інфікування PVB19 може статись у будь-якій віковій групі, найчастіше — у дітей шкільного віку [44,53,65]. Йому притаманна сезонність захворюваності, з піком у зимово-весняний період. Від моменту зараження до появи симптомів проходить 2–4 тижні. Інфікована особа становить небезпеку для оточуючих близько тижня до появи висипу [10,68]. Оскільки PVB19 безперешкодно проникає через плаценту, інфікування у вагітних становить загрозу для плода [40].

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

Опис клінічного випадку

Дворічний хлопчик був госпіталізований у квітні 2018 р. зі скаргами на наявність поліморфного геморагічного висипу на шкірі (рис. 1). З анамнезу відомо, що за два тижні до госпіталізації його турбував біль у правій здухвинній ділянці, була гіпертермія до фебрильних цифр. Стан дитини залишався важким впродовж тижня. Через тиждень відновився біль у животі, відзначалася гіпер-

термія та блювання. Випорожнень не було, застосовували гліцеринову свічку. Звернулись у Львівську обласну дитячу клінічну лікарню (ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»), консультовані хірургом, запропоновано хірургічне втручання, від якого батьки відмовились. На наступний день — ентероколіт, хворий госпіталізований у Львівську обласну інфекційну лікарню (ЛОІКЛ). На четверту добу з часу госпіталізації відновилося гіпертермія, з'явилася гематурія, після якої на наступний день — геморагічні висипи. Переведений у відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР ЗУСДМЦ. З анамнезу життя відомо, що дитина від I доношеної вагітності, стимульованих пологів, народилася з масою тіла 3260 г, грудьми вигодовувалася 9 місяців.

У віці 10 міс. хлопчик перехворів на ротавірусну інфекцію. Профілактичні щеплення згідно з календарем. Спадковість обтяжена — у родині поширене захворювання на інфаркт міокарда. Алергія на цефалоспорици. Об'єктивно при госпіталізації: загальний стан дитини важкий, важкість стану зумовлена проявами загальної інтоксикації, гіпертермією. Шкіра блідо-рожева, гіперемія щік, стоп і долонь, наявні макуло-папуло-геморагічні висипи зливного характеру, локалізовані на кінцівках, сідницях, тулубі — передній поверхні грудної клітки, спині та шиї без свербіння (рис. 1). На сідницях також відмічалися постін'єкційні екхімози (рис. 1 г). Віджива задовільно. Тургор тканин нормальний. Периферичні лімфатичні вузли (ЛВ): справа підщелепні та шийні розміром до 10–12 мм, зліва — у підщелеповій ділянці два ЛВ 12x7 мм, 14x9 мм, еластичні, безболісні, рухомі, вздовж кивального м'язу ЛВ розміром 9 мм. Дихання носом вільне. Перкуторний звук: ясний легеневий. Аускультативно: жорстке дихання, хрипів не було. Тони серця приглушені, ритмічні, серцеві шуми відсутні. Слизова порожнини рота волога, рожева. Язик вологий. Мигдалики чисті. Ротоглотка рожева. Живіт неболючий, доступний пальпації в усіх відділах. Печінка +3,5 см та селезінка +2,0 см з-під краю реберної дуги. Випорожнення без патологічних домішок, сеча солом'яно-жовтого кольору. Неврологічний статус без патологічних змін. Менінгеальні симптоми негативні. Загальний аналіз крові (ЗАК): еритроцити (Ер) $4,37 \times 10^{12}/л$, гемоглобін (Гб) 111 г/л, ретикулоцити (Рет) 4%, лейкоцити (Лейк) $5,22 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула (ЛФ): еозинофілії (е)

0%, паличкоядерні (п) 10%, сегментоядерні (с) 24%, лімфоцити (л) 48%, моноцити (м) 18%, тромбоцити (Тр) $31 \times 10^9/л$, ШОЕ 26 мм/год. У біохімічному аналізі крові (БАК) підвищення рівня АСТ (76,0 МО/л), лактатдегідрогеназа (ЛДГ) 286,0 МО/л, С-реактивний протеїн (СРП) $\geq 6,0$ мг/л, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) 200 од, підвищення рівня IgE 951,9 мг/дл (норма (N) $< 45,0$); інші показники в межах норми. Клітинний та гуморальний імунітет (IgA, IgM, IgG), коагулограма — без змін. *H. pylori* Ag в калі: Cito-test позитивний. Рентгенографія органів грудної клітки (РТГ ОГК): легеневі поля без патологічних тіней, правий корінь структурний, лівий прикритий тінню серця, яке широко лежить на діафрагмі, синуси вільні (рис. 2).

Консультація алерголога: токсикодермія з геморагічним компонентом, рекомендовано алерзин до 7–10 днів. Консультація ревматолога: імунна тромбоцитопенія на тлі Епштейн-Барр (EBV) або цитомегаловірусної (CMV)-інфекції (?). Рекомендовано обстеження на EBV та CMV методом полімеразно-ланцюгових реакцій (ПЛР). З метою верифікації діагнозу виконано пункцію КМ. Мієлограма (1-й день): пунктат гіпоклітинний, представлений поодинокими клітинами еритропоезу, гранулоцитарного ряду і зрілими клітинами, мегакаріоцити відсутні. Пунктат визнано малоінформативним. Наступної доби повторено аспіраційну біопсію КМ. Мієлограма: пунктат нормоклітинний, представлений усіма паростками гемопоєзу. Мегакаріоцити недіяльні, зменшена кількість. Ознак гемобластозу чи іншого метастатичного ураження КМ не виявлено. Призначено внутрішньовенно левофлоксацин + метронідазол, інфузійну детоксикаційну терапію. Клінічно: утримувалася гіпертермія, поліморфний мігруючий папуло-геморагічний висип, гепатоспленомегалія. Відзначено наростання полісерозиту. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) випіт у плевральних порожнинах та асцит. У плевральній порожнині справа — прошарок рідинного вмісту висотою до 45 мм, товщиною до 17 мм, зліва в плевральному синусі — висотою до 36 мм, товщиною до 20 мм. У черевній порожнині підпечінково та у нижніх відділах черевної порожнини між петлями кишечника візуалізувалася незначна кількість вільної рідини. Виявлено перипортальний набряк, появу абдомінальних ЛВ: у воротах печінки 17x8 мм та в ділянці перешийка підшлункової залози — 10 мм. На 5-у добу після госпіталізації народила



Рис.1. Поліморфний геморагічний висип у пацієнта



Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки пацієнта

анемія, моноцитоз, утримувалася тромбоцитопенія (ЗАК): Ер $3,32 \times 10^{12}/л$, Гб 85 г/л, Рет 35%, Лейк $5,7 \times 10^9/л$, ЛФ: е 5%, п 1%, с 45%, л 23%, м 27%, Тр 27%, ШОЕ 23 мм/год). У БАК: утримувалася підвищення АСТ (69,0 МО/л), ЛДГ 299,0 МО/л, наростання СРП ≥ 12 мг/л,

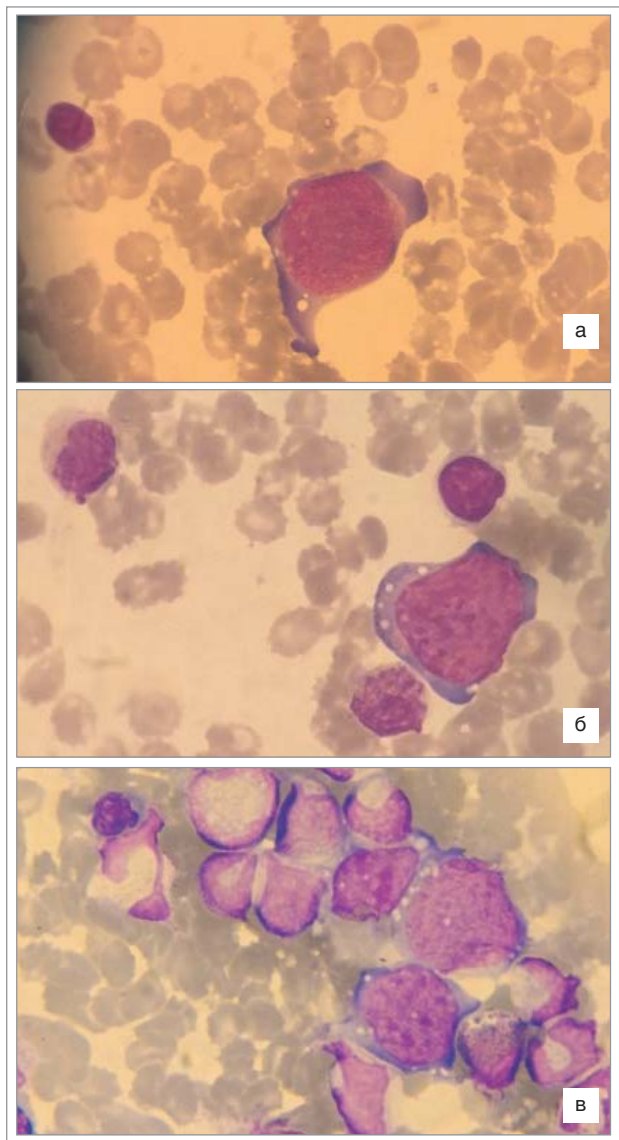


Рис. 3. Клітини великих розмірів із вакуалізованою базофільною цитоплазмою еритроїдного ряду у пунктаті кісткового мозку

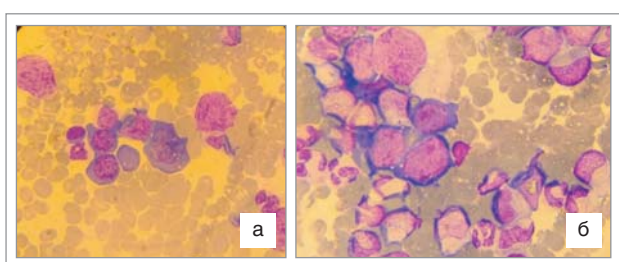


Рис. 4. Включення в ядрах клітин еритроїдного ряду з відтисненням хроматину до периферії ядра (клітини-ліхтарі)

ЦІК 200 од, при нормальному ревматоїдному факторі (RF) $< 12,0$ МО/л, імунохімія/ІФА кальпротектин – 4,7 мкг/мл N до 2,9. Повторна консультація ревматолога: з огляду на панцитопенію, гепатолієнальний синдром, підвищення рівня АСТ, можна підозрювати вторинний син-

дром активації макрофагів (САМ) на тлі інфекційної хвороби (EBV, CMV?) або системного ювенільного ревматоїдного артрити (ЮРА).

Тривав діагностичний пошук. Розширено спектр вірусологічних та бактеріологічних обстежень. Взято кров на: вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), PVB19, герпесвіруси типу 1, 2, 3, 6, туберкульоз, сифіліс, тиф. На 6-у добу у ЗАК крім анемії з'явилася лейкопенія з нейтропенією, наросла тромбоцитопенія, утримувався моноцитоз (Лейк $2,4 \times 10^9$ /л, ЛФ: е 2%, п 1%, с 10%, л 62%, м 25%; Тр 12×10^9 /л, ШОЕ 20 мм/год, Рет 4%). Повторно зроблено пункцію КМ. Мієлограма: пунктат нормоклітинний. Мегакаріоцитів у досліджуваних препаратах не виявлено. Інші паростки представлені усіма перехідними формами: привертали увагу клітини великих розмірів із вакуалізованою інтенсивно синьою цитоплазмою, які диференціювалися із клітинами еритропоезу (макроформи еритрокаріоцитів, пронормобласти) або клітинами, які характерні для великоклітинної лімфоми (рис. 3).

У клітинах еритроїдного ряду в ядрах виявлялися включення, які спричиняли відтиснення хроматину до периферії ядра (рис. 4).

Отримано результати додаткових обстежень: мікробіологічні посіви: калу — кокова флора + *Candida albicans* $2,5 \times 10^3$ КУО/г; сечі — поодинокі колонії *Candida albicans*; слизу із зів'я — *Candida albicans* 1×10^6 КУО/г, *Str.pneumoniae* 5×10^6 КУО/г, *Enterococcus spp.* 5×10^6 КУО/г, *H. influenzae* 5×10^6 КУО/г; посів крові на гемокультуру не дав росту; негативний результат ПЛР EBV, CMV; феритин в крові 258,8 нг/мл (N 6,0–67,0); загальний фібриноген 2,6 г/л (N 2,0–4,0), тригліцериди 1,5 ммоль/л (N 0,51–1,7), креатинкіназа 15,0 МО/л (N 24,0–180,0), антинуклеарні антитіла (ANA) методом IFT, пакет системних захворювань: ANA-Screen антитіла IgG: ДНК двоспиральна, хроматин, рибосомальний протеїн, SS-A 52/60, SS-B, Sm, Sm/RNP, RNP, Scl-70, Jo-1, центромер В та пакет на системні васкуліти (ANCA) антитіла IgG: мієлопероксидаза (МРО), протеїназа 3, базальна мембрана гломерулярного апарату негативні. Критеріїв для діагностики САМ було недостатньо [11,52]. Пацієнт продовжував гарячкувати, за результатами бактеріологічних посівів проведено заміну антибіотиків на таргоцид + роменем, додано флуконазол. На 7-й день виконано КТ шії, грудної клітки, черева та порожнини тазу з внутрішньовенним контрастом. За даними КТ:

двобічний гідроторакс, більш виразний справа, помірна гепатомегалія, КТ-ознаки перипортального набряку, асцит, очеревинна лімфаденопатія (рис. 5).

З метою виключення неопластичного процесу під загальним знеболенням виконано плевральну пункцію з дослідженням плевральної рідини, біопсію шкіри та трепанаційну біопсію КМ. Перед інвазивними маніпуляціями проведено трансфузії тромбоконцентрату (ТК) та еритромаси (ЕМ). Аналіз плевральної рідини: білок — 0,66 г/л, глюкоза — 6,7 ммоль/л, цитоспін — мономорфна популяція мезотеліальних клітин, ознак неопроцесу не виявлено (рис. 6).

Результати лабораторного аналізу тесту Херт МТВ/RIE: в ексудаті з плевральної порожнини мікобактерій не виявлено, мікробіологічний посів не дав росту. Оскільки не знайдено даних на користь неопластичного процесу, то на 8-у добу госпіталізації дитині призначено метилпреднізолон (МТПР) в дозі 2,7 мг/кг (при масі тіла дитини 15 кг — 40 мг МТПР). Динаміка перебігу хвороби: на другу добу гормонотерапії перестав гарячкувати, висип на шкірі зблід, відмічалось покращання показників ЗАК: Лейк $5,2 \times 10^9$ /л, Гб 109 г/л; Тр 54×10^9 /л. На 5-й день ознаки дерматиту відсутні, у ЗАК: Лейк $5,45 \times 10^9$ /л, ЛФ: е 0%, п 2%, с 24%, л 61%, м 13%; Ер $3,79 \times 10^{12}$ /л, Гб 105 г/л, Тр 179×10^9 /л, за даними УЗД: випоти — у плевральній порожнині справа до 3–4 мм, незначна кількість між петлями кишечника, відсутність перипортального набряку, абдомінальна лімфаденопатія та розміри печінки без динаміки. Повна регресія лімфопроліферативного синдрому та відсутність випотів за даними УЗД, нормалізація рівня АСТ на 14-й день застосування МТПР, гострофазових показників: кальпротектин, ЦІК, СРП, ЛДГ — на 21-й день. Результати обстежень на ВІЛ, HBV, HVC, герпесвіруси типу 1, 2, 3, 6, туберкульоз, сифіліс, тиф у крові негативні, однак визначено позитивну ПЛР (кількісно) на PVB19 більше $9,0 \times 10^6$ МО/мл, ДНК копій/мл більше $1,0 \times 10^7$ отримано згодом. Гістологічне дослідження шкіри: в епідермісі визначався ортокератоз, помірний акантоз, вакуольна дегенерація поодиноких базальних кератиноцитів; у папілярній дермі — щільний периваскулярний та помірний дифузний лімфогістіоцитарний інфільтрат зі значною домішкою екстравазованих еритроцитів. Ознаки васкуліту. Гістологічне дослідження КМ: нормоцелюлярний, виявлено поодинокі

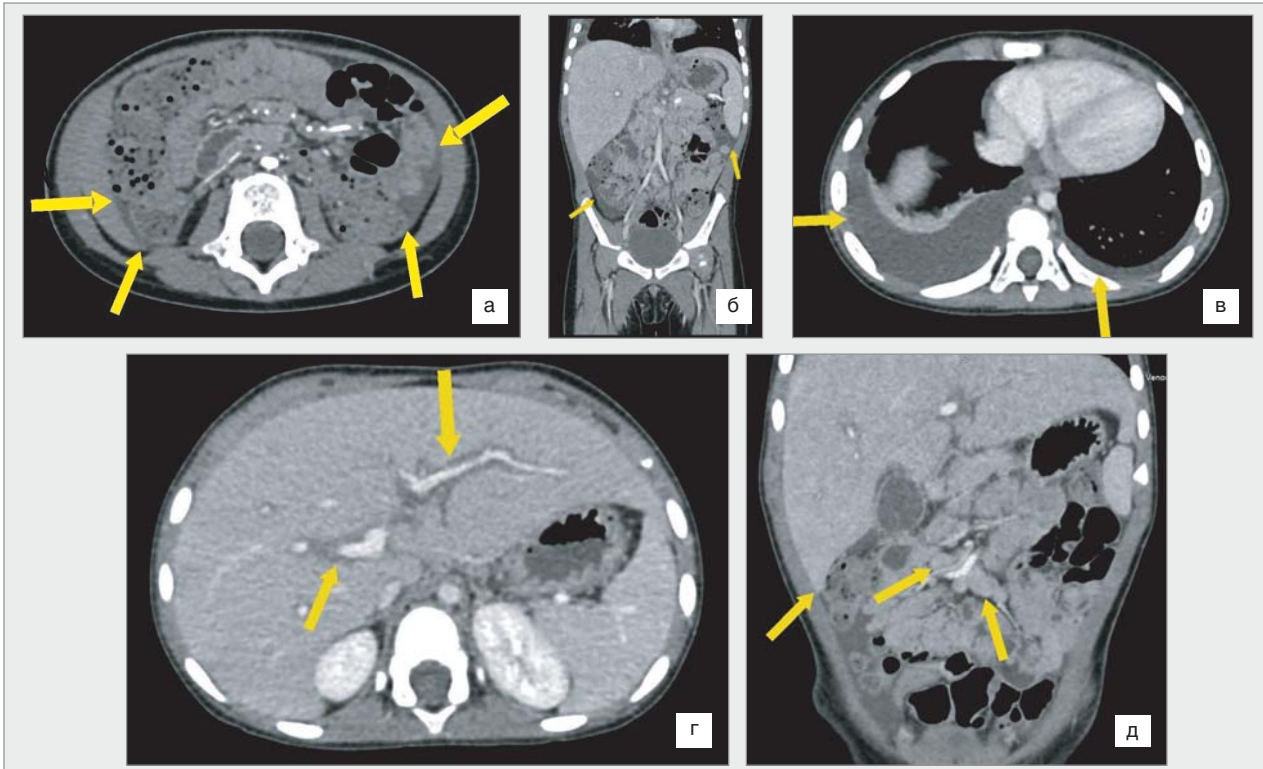


Рис.5. КТ: а, б — наявність рідинного випоту у черевній порожнині; в — наявність рідинного випоту у плевральних синусах; г — ознаки перипортального набряку; д — гепатомегалія та очеревинна лімфаденопатія.

гігантські клітини еритроїдного ряду типу про-нормобластів із наявністю в ядрах еозино-фільних включень з відтисненням хроматину до периферії ядра (клітини-ліхтарі). У двох незалежних українських гістологічних лабораторіях підтверджено, що така морфологічна картина може спостерігатися при PVB19-інфекції. На жаль, не збереглися гістологічні препарати та парафінові блоки для створення візу-

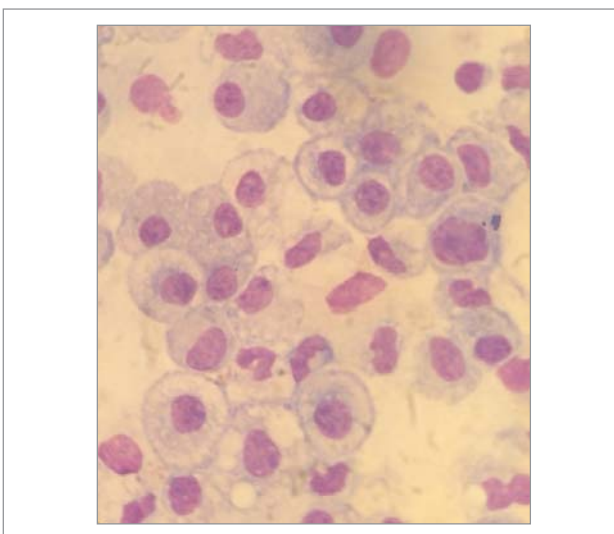


Рис. 6. Цитологічна картина пунктату плевральної порожнини: мономорфна популяція клітин мезотелію без неопластичного ураження

ального матеріалу для статті (фото), оскільки батьки їх передали на референцію у Великобританію, де діагноз PVB19-інфекції підтверджено.

Отже, опираючись на результати ПЛР у крові, цитологічного та гістологічного дослідження шкіри та КМ та клінічну презентацією, нами діагностовано PVB19-віремію, яка була причиною загальної інтоксикації, гіпертермії, ураження шкіри, гепатоспленомегалії реактивного полісерозиту в поєднанні з лейкопенією із нейтропенією, анемією та тромбоцитопенією. Клініко-лабораторне одужання відбулося внаслідок застосування МТПР упродовж 28-и днів, з поступовою відміною медикаменту. Повторне визначення ПЛР PVB19 у крові через 3 міс. показало негативний результат.

Обговорення

PVB19, що належить до родини парвовірусів (*Parvoviridae*), через особливий тропізм для еритроїдних попередників, був перекласифікований як еритровірус B19 (*Erythrovirus*) [20,21]. Основною мішенню парвовіруса служать клітини еритроїдного типу, безпосередньо попередники пронормобласти. Вірус викликає лізис цих клітин, що призводить до виснаження еритропоезу. Тропізм до еритроїдних клітин пов'язаний з еритроцитарним антигеном крові, який

служить клітинним рецептором для вірусу [10,59]. На сьогодні описано три різні генотипи PVB19 – генотипи 1, 2 і 3, причому генотип 1 є у світі найбільш описаним. Ці різні генотипи мають схожі біологічні, патогенні та антигенні властивості, що утворюють єдиний серотип. Повідомляється про можливість інфікування однієї людини більш ніж одним генотипом PVB19, хоча така ймовірність дуже низька [45]. Шлях передачі вірусу – повітряно-краплинний, із кров'ю та її препаратами. Збудник може проникати через плаценту до плода, спричиняючи серйозні ускладнення: важку анемію, водянку, навіть внутрішньоутробну смерть дитини [40,67]. Інкубаційний період PVB19-інфекції становить 1–2 тижні, але може тривати в середньому 21 день. PVB19 атакує людей різних вікових груп. У педіатричній когорті зазвичай хворіють діти від 2-х до 10-и років [67]. У 27,3% інфікування спостерігалися у дорослих віком від 19 до 53 років та 85% у літніх осіб [67]. Пік захворювання припадає на кінець зими і весну. Епідемічний спалах спостерігається кожні 3–6 років [69]. У педіатричній популяції різниці в захворюваності між статями немає, тоді як серед дорослих жінки хворіють частіше [10,58]. На думку L.D. Rogo (2014), цей збудник не має етнічних, соціально-економічних, статевих, вікових чи географічних меж [53]. У Чилі з обстежених донорів крові 54,8% були IgG-позитивними до PVB19, серед них не виявлено відмінностей між статями [18]. Вважається, що гостра інфекція PVB19 надає захисний імунітет на все життя. У пацієнтів з імунodefіцитом недостатність вироблення нейтралізуючих антитіл призводить до стійкої інфекції [19]. Що стосується ролі соціально-економічного рівня у поширенні цього вірусного агента, існують зарубіжні дослідження, які свідчать про більшу сероприсутність у групі низького соціально-економічного рівня. На думку фахівців, це може бути пов'язано зі ступенем перенаселеності помешкань, що сприяє передачі вірусу [1,45].

Частота зараження PVB19 становить 9,3 випадку на рік [10]. У третини інфікованих може бути безсимптомний перебіг хвороби, також більшість осіб мають легкі симптоми, відповідні PVB19, як, наприклад, інфекційна еритема (*erythema infectiosum*), що не потребує медичної допомоги і серологічного підтвердження. Тому немає інформації про реальне інфікування цим збудником, отже ці цифри можуть бути неточними [10]. В Україні

статистики щодо захворюваності цією інфекцією не ведеться, недостатньо й епідеміологічних даних про неї. Оскільки визначення PVB19 виконується виключно у приватних лабораторних центрах, таке обстеження є малодоступним для більшості пацієнтів у нашій країні через низьку платоспроможність населення. Тому не завжди вдається верифікувати у хворих інфікування PVB19 через обмежені можливості щодо діагностики даної інфекції не тільки в амбулаторних, але й у стаціонарних умовах.

Інфекція PVB19 може маніфестувати в різних вікових групах інакше. «П'ята хвороба», (*erythema infectiosum*) або «синдром щіки після ляпасу» (*slapped cheek syndrome*), є найпоширенішим проявом хвороби у дітей раннього віку [68], також може зустрічатися у дорослих [41]. Нерідко у пацієнтів спостерігається синдром папульозно-пурпурових рукавичок та шкарпеток [41]. Існують численні повідомлення про незвичайні екзантеми у дітей, інфікованих PVB19 [13,14]. У деяких дітей може бути скарлатино-макуло-папульозний висип на шкірі, із розташуванням у пахвових складках із відцентровим розширенням у напрямку грудної клітки та проксимальної частини рук. Інколи спостерігається помірний свербіж, локальна лімфаденопатія (у половини пацієнтів) із контралатеральним залученням. Описані також випадки локалізації у пахових та підколінних складках [23,24]. У нашого пацієнта захворювання дебютувало із гіпертермії, абдомінального больового синдрому, згодом додалися ентеропатія і поширений мігруючий геморагічний макуло-папульозний поліморфний висип (рис. 1). У хлопчика відзначалася помірна гіперемія щік, стоп та долонь, без класичних пурпурових щік, рукавичок та шкарпеток. Згодом виявлено ознаки полісерозиту. Із публікацій відомі факти дебюту хвороби із шлунково-кишкових розладів, полісерозиту [9,56]. У різних дослідженнях висип і лихоманка є найчастішими клінічними ознаками PVB19 у дитячому віці, тоді як артралгії, що часто супроводжуються лихоманкою та/або висипом, частіше зустрічаються у дорослих [10]. N. Claver Belver та співавт. (2019) фіксували анемію середньоважкого ступеня як у дітей, так і у дорослих, у 46% хворих різного вікового діапазону. Але у пацієнтів із фоновими гематологічними захворюваннями чи імунodefіцитами інфікування PVB19 може спричинити еритроїдну аплазію із трансфузійною підтримкою [10,47,48,58,59,63,68,71,72]. N. Claver

Belver та співавт. (2019) у різних вікових групах спостерігали підвищення рівня СРБ у сироватці крові та зміни кількості лейкоцитів із більшою схильністю до лейкоцитозу [10]. У нашого пацієнта також було суттєво підвищене значення СРП, анемія із максимальним зниженням Гб до 85 г/л. У представленому випадку, на відміну від Claver Belver N, спостерігалася лейкопенія з нейтропенією та тромбоцитопенією [10]. У численних публікаціях повідомляється про схожі зміни у гемограмі [28,44], аж до агранулоцитозу [29]. Частина авторів інформує про роль PVB19 у розвитку ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП) [2]. Під дією PVB19 можлива нейтропенія [29,32], лімфопенія [16,69] або тромбоцитопенія [16,69], ідіопатична [2] та амегакаріоцитарна тромбоцитопенія [5], комбінація нейтропенії та тромбоцитопенії [28,60], гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз [26], механізми яких достеменно не з'ясовані. Пацієнти із гемолітичними анеміями, гемоглобінопатіями, іншими порушеннями, зі скороченою тривалістю життя еритроцитів або з імунними дефіцитами мають особливий ризик виникнення важкої анемії або аплазії еритроїдного паростка через стійке вірусне навантаження [42,57,63]. S. Zaki Mel та співавт. (2006) виявляли значне інфікування PVB19 у пацієнтів із гематологічними захворюваннями. Вони вважають, що осіб із тривалими нейтропенією та лімфоцитозом, хворих на гострі лейкемії, перед початком хімотерапії або при несподіваних анемії, нейтропенії та лімфоцитозі необхідно обстежити на PVB19-інфекцію [70]. У представленого хворого у пунктатах КМ ми спостерігали відсутність та зменшене число мегакаріоцитів. Через панцитопенію перед діагностичними інвазивними маніпуляціями він потребував замісної трансфузійної терапії ЕМ та ТК.

Інфікування PVB19 у дітей почасти може поєднуватись із васкулітом [55,66], нефритом [25,38,64], артеріїтом [17], криоглобулінемією [36]. Вірус може бути причиною хвороби Кавасакі [46], синдрому Джанотті-Крості [45] тощо [7,14,15,21,22,31,37,39,61]. О.У. Ozbek та співавт. (2007) описали тривалий ларингіт із нейтропенією, викликаний PVB19 [49].

Є достатньо доказів про зв'язок між PVB19 та численними автоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак [4,54,56], ЮРА [17], дерматоміозит [47,48], інтенстиційне ураження легень [6]. Проте на сьогодні немає досліджень, які б продемон-

стрували його роль у розвитку цих захворювань. Інфекція PVB19 може асоціюватися з гострим гепатитом, можливе поєднання із доброякісним міозитом [33]. Тому при диференційній діагностиці гострого гепатиту, що не належить до А, В, С та ін., слід враховувати можливість впливу такого етіологічного чинника, як PVB19. Механізм, за допомогою якого PVB19 спричиняє ураження печінки, не з'ясований. Запропоновано два варіанти механізму: один стосується прямої інвазії вірусом, яка може спричинити ураження клітин печінки [50], а інший передбачає опосередковану дію, головним чином викликану імунною відповіддю проти вірусу [12]. Як і у випадку з гепатитом, не визначено остаточно, чи міозит викликаний прямим проникненням вірусу, чи імунним механізмом, спричиненим вірусом, що призводить до пошкодження м'язової тканини [33]. Ураження печінки, зазвичай легке, проявляється незначним підвищенням рівня трансаміназ і регресує протягом кількох тижнів. Однак у рідкісних випадках PVB19-гепатит може мати фульмінантний перебіг із розвитком печінкової недостатності [3,34,35]. У нашого хворого гепатит мав досить легку форму. Лабораторно — незначне підвищення АСТ, клінічно — збільшення печінки та перипортальний набряк, підтверджено методами візуалізації — УЗД і КТ. Лабораторне та клінічне покращання відзначено внаслідок застосування МТПР.

PVB19 може уражати центральну та периферичну нервову систему [25,37,43]. При PVB19-енцефаліті медики спостерігали зміни психіки, судоми, гіпертонус у поєднанні з висипом. Діагноз енцефаліту, асоційованого з первинним інфікуванням PVB19, ґрунтувався на виявленні вірусної ДНК у сироватці крові та лікворі за допомогою ПЛР та специфічного IgM (без IgG) [25,43]. Описані ураження черепно-мозкових нервів, з-поміж яких один випадок офтальмопарезу, у близько 19% різноманітні порушення периферичної нервової системи [37]. У частини хворих спостерігали міокардит, який був причиною смерті [26,30,62].

Висновки

Інфікування PVB19 пов'язане із широким спектром клінічних та лабораторних проявів. Клініцисти повинні бути обізнаними про можливу типову та нетипову клініко-лабораторну презентацію PVB19-інфекції. Вірно встановлений клінічний діагноз дає змогу

своєчасно та адекватно провести лікування. Пацієнтів із різноманітними шкірними проявами, лихоманкою, гепатолієнальним синдромом, гепатитом, полісерозитом, автоімунними процесами в поєднанні з цитопенією необхідно обстежувати на РVВ19. За нетипового клінічного перебігу хвороби верифікація

діагнозу має проводитись за допомогою гістологічного, імуногістохімічного та лабораторного ПЛР-дослідження. Виявлення РVВ19 методом ПЛР має бути широко доступним пацієнтам в Україні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abarca K, Cohen BJ, Vial PA. (2002). Seroprevalence of parvovirus B19 in urban Chilean children and young adults, 1990 and 1996. *Epidemiol Infect.* 128: 59–62.
- Aktepe OC, Yetgin S, Olcay L, Ozbek N. (2004). Human parvovirus B19 associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 21(5): 421–426.
- Andrade RJ, Tulkens PM. (2011). Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 66(7): 1431–1446.
- Aslanidis S, Pyrasopoulou A, Kontotasios K et al. (2008). Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: activation of an aberrant pathway? *Eur J Intern Med.* 19: 314–318.
- Bhattacharyya J, Kumar R, Tyagi S et al. (2005). Human parvovirus B19-induced acquired pure megakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 128(1): 128–129.
- Bousvaros A, Sundel R, Thorne GM, McIntosh K et al. (1998). Parvovirus B19-associated interstitial lung disease, hepatitis, and myositis. *Pediatr Pulmonol.* 26: 365–369.
- Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. (2006). Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med.* 260(4): 285–304.
- Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K et al. (2003). Parvovirus B19: a pathogen responsible for more than hematologic disorders. *Virchows Arch.* 442(1): 8–17.
- Castagna L, Furst S, El Cheikh J et al. (2011). Parvovirus B19 as an etiological agent of acute pleuro-pericarditis. *Bone Marrow Transplant.* 46(2): 317–318.
- Claver Belver N, Sanfeliu Sala I, Merino Asensio MJ et al. (2019). Erythrovirus B19 infections. Six years of follow-up in adults and children. *An Pediatr (Barc).* 90(5): 280–284.
- Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. (2019). The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 10: 119.
- Diaz F, Collazos J. (2000). Hepatic dysfunction due to parvovirus B19 infection. *J Infect Chemother.* 6: 63–64.
- Drago F, Ciccarese G, Broccolo F, Javor S, Parodi A. (2015). Atypical exanthems associated with Parvovirus B19 (B19V) infection in children and adults. *J Med Virol.* 87(11): 1981–1984.
- Ferrari B, Diaz MS, Lopez M, Larralde M. (2018). Unusual skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in children. *Pediatr Dermatol.* 35(6): e341–e344.
- Fortna RR, Toporcic M, Elder DE, Junkins-Hopkins JM. (2010). A case of sweet syndrome with spleen and lymph node involvement preceded by parvovirus B19 infection, and a review of the literature on extracutaneous sweet syndrome. *Am J Dermatopathol.* 32(6): 621–627.
- Frotscher B, Salignac S, Morlon L, Bonmati C et al. (2009). Neutropenia and/or thrombocytopenia due to acute parvovirus B19 infection. *Ann Biol Clin (Paris).* 67(3): 343–348.
- Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J et al. (1999). The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: A preliminary evaluation. *Arthritis Rheum.* 42(6): 1255–1258.
- Gaggero A, Rivera J, Calquin E, Larranaga C E et al. (2007). Seroprevalencia de anticuerpos IgG contra parvovirus B19 en donantes de sangre de hospitales en Santiago, Chile. *Rev Med Chile.* 135(4): 443–448.
- Galel SA, Malone JM, Vivele MK. (2004). *Transfusion Medicine.* In Greer JP, Rodgers GM, Foerster J, Paraskevas F, Lukens JN, Glader B. *Wintrobe's clinical hematology.* 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 869–870.
- Gallinella G. (2018). The clinical use of parvovirus B19 assays: recent advances. *Expert Rev Mol Diagn.* 18(9): 821–832.
- Garcia-Tapia AM, Martinez-Rodriguez A, Fernandez-Gutierrez C et al. (1993). Bullous erythema multiforme caused by human parvovirus B19. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 11(10): 575–576.
- Garcia-Tapia AM, Lozano Dominguez MC, Fernandez Gutierrez del Alamo C. (2005). Diagnostico microbiologico de la infeccion por Erythrovirus B19. Documento Control Calidad SEIMC. Consultado 15 de Jul 2016.
- Gelmetti C, Caputo R. (2001). Asymmetric periflexural exanthem of childhood: who are you? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 15(4): 293–294.
- Guimera—Martin—Neda F, Fagundo E, Rodriguez F, Cabrera R et al. (2006). Asymmetric periflexural exanthem of childhood: Report of two cases with parvovirus B19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 20(4): 461–462.
- Hartel C, Herz A, Vieth S et al. (2007). Renal complications associated with human parvovirus B19 infection in early childhood. *Klin Padiatr.* 219(2): 74–75.
- Hu HY, Wei SY, Huang WH, Pan CH. (2019). Fatal parvovirus B19 infections: a report of two autopsy cases. *Int J Legal Med.* 133(2): 553–560.
- Islek A, Keskin H, Agin M et al. (2019). Parvovirus B19 Infection as a Rare Cause of Fulminant Liver Failure: A Case Report. *Transplant Proc.* 51(4): 1169–1171.
- Istomin V, Shin H, Park S, Lee GW et al. (2019). Parvovirus B19 infection presenting with neutropenia and thrombocytopenia: Three case reports. *Medicine (Baltimore).* 98(35): e16993.
- Istomin V, Sade E, Grossman Z, Rudich H et al. (2019). Agranulocytosis associated with parvovirus B19 infection in otherwise healthy patient. *Eur J Intern Med.* 15(8): 531–533.
- Izquierdo-Blasco J, Salcedo Allende MT, Codina Grau MG et al. (2020). Parvovirus B19 Myocarditis: Looking Beyond the Heart. *Pediatr Dev Pathol.* 23(2): 158–162.
- Kerr JR. (2016). The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol.* 69(4): 279–291.
- Klepfish A, Rachmilevitch E, Schattner A. (2006). Parvovirus B19 reactivation presenting as neutropenia after rituximab treatment. *Eur J Intern Med.* 17: 505–507.
- Koliou M, Karaoli E, Soteriades ES, Pavlides S et al. (2014). Acute hepatitis and myositis associated with Erythema infectiosum by Parvovirus B19 in an adolescent. *BMC Pediatr.* 14:6.
- Kouklakis G, Mpoumpoumaris A, Zezos P, Moschos J et al. (2007). Cholestatic hepatitis with severe systemic reactions induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Hepatol.* 6(1): 63–65.
- Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. (1997). *The Use of Antibiotics. A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs.* 5 ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann. 1992.
- Lazzerini PE, Cusi MG, Selvi E, Capecci M et al. (2018). Non-HCV-related cryoglobulinemic vasculitis and parvovirus-B19 infection. *Jt Bone Spine.* 85(1): 129–130.

37. Le Scann J, Vighetto A, Mekki Y, Nguyen AM et al. (2010). Acute ophthalmoparesis associated with human parvovirus B19 infection. *Eur J Ophthalmol*. 20(4): 802–804.
38. Lilleberg HS, Eide IA, Geitung JT, Svensson MHS. (2018). Acute glomerulonephritis triggered by parvovirus B19. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 138(17).
39. Lobkowicz F, Ring J, Schwarz TF, Roggendorf M. (1989). Erythema multiforme in a patient with acute human parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol*. 20(5 Pt1): 849–850.
40. Mace G, Sauvan M, Castaigne V, Moutard ML et al. (2014). Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. *Prenat Diagn*. 34(11): 1023–1030.
41. Macri A, Crane JS. (2020). Parvoviruses. *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020–. 2020 Mar 4.
42. Malbora B, Saritas S, Ataseven E, Belen B et al. (2017). Pure Red Cell Aplasia Due to Parvovirus B19: Erythropoietin-Resistant Anemia in a Pediatric Kidney Recipient. *Exp Clin Transplant*. 15(3): 369–371.
43. Meyer P, Jeziorski E, Bott-Gilten L, Foulongne V et al. (2011). Childhood parvovirus B19 encephalitis. *Arch Pediatr*. 18(12): 1315–1319.
44. Miron D, Luder A, Horovitz Y, Izkovitz A et al. (2006). Acute human parvovirus B-19 infection in hospitalized children: A serologic and molecular survey. *Pediatr Infect Dis J*. 25(10): 898–901.
45. Neely G, Cabrera R, Hojman L. (2018). Parvovirus B19: A DNA virus associated with multiple cutaneous manifestations. *Rev Chilena Infectol*. 35(5): 518–530.
46. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofciak A, Gentilomi G et al. (1994). Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* (London, England). 343(8908): 1260–1261.
47. Oliver ND, Millar A, Pendleton A. (2012). A case report on parvovirus b19 associated myositis. *Case Rep Rheumatol*. 2012: 250537.
48. Olivier-Gougenheim L, Dijoud F, Traverse-Glehen A, Benezec S et al. (2019). Aggressive large B-cell lymphoma triggered by a parvovirus B19 infection in a previously healthy child. *Hematol Oncol*. 37(4): 483–486.
49. Ozbek OY, Onay OS, Kinik ST, Ozbek N. (2007). Laryngitis and neutropenia from parvovirus-B19. *Indian J Pediatr*. 74(10): 950–952.
50. Poole BD, Karetnyi YV, Naides SJ. (2004). Parvovirus B19-induced apoptosis of hepatocytes. *J Virol*. 78: 7775–7783.
51. Qiu J, Soderlund-Venermo M, Young NS. (2017). Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 30(1): 43–113.
52. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. (2015). Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 29(5): 927–941.
53. Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, Rezaei F. (2014). Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol*. 58(3): 199–213.
54. Saeki T, Shibuya M, Sawada H et al. (2001). Human parvovirus B19 infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 11: 308–313.
55. Sanz-Sanchez T, Dauden E, Moreno de Vega MJ, Garcia-Diez A. (2006). Parvovirus B19 primary infection with vasculitis: DNA identification in cutaneous lesions and sera. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 20(5): 618–620.
56. Seishima M, Shibuya Y, Watanabe K, Kato G. (2010). Pericarditis and pleuritis associated with human parvovirus B19 infection in a systemic lupus erythematosus patient. *Mod Rheumatol*. 20(6): 617–620.
57. Seo JY, Kim HJ, Kim SH. (2011). Neutropenia in parvovirus B19-associated pure red cell aplasia. *Ann Hematol*. 90: 975.
58. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. (2007). Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician*. 75(3): 373–376.
59. Sharada Raju R, Nalini Vinayak K, Madhusudan Bapat V et al. (2014). Acute human parvovirus b19 infection: cytologic diagnosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 30(1): 133–134.
60. Shin H, Park S, Lee GW et al. (2019). Parvovirus B19 infection presenting with neutropenia and thrombocytopenia: Three case reports. *Medicine* (Baltimore). 98(35): e16993.
61. Sokumbi O, Wetter DA. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 51(8): 889–902.
62. Spartalís M, Tzatzaki E, Spartalís E, Damaskos C et al. (2017). Parvovirus B19 Myocarditis of Fulminant Evolution. *Cardiol Res*. 8(4): 172–175.
63. Tizeba YA, Mirambo MM, Kayange N, Mhada T et al. (2018). Parvovirus B19 Is Associated with a Significant Decrease in Hemoglobin Level among Children <5 Years of Age with Anemia in Northwestern Tanzania. *J Trop Pediatr*. 64(6): 479–487.
64. Uchida T, Oda T, Watanabe A, Yamamoto K et al. (2014). Transition from endocapillary proliferative glomerulonephritis to membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with a prolonged human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol*. 82(1): 62–67.
65. Valentin MN, Cohen PJ. (2013). Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 92(4): 179–184.
66. Veraldi S, Mancuso R, Rizzitelli G et al. (1999). Henoch-Schönlein syndrome associated with human parvovirus B19 primary infection. *Eur J Dermatol*. 9(3): 232–233.
67. Yermalovich MA, Hubschen JM, Semeiko GV et al. (2012). Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus. *J Med Virol*. 84(6): 973–978.
68. Young NS, Brown KE. (2004). Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 350: 586–597.
69. Young NS. (2006). Hematologic manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infections. *Clin Adv Hematol Oncol*. 4(12): 908–910.
70. Zaki Mel S, Hassan SA, Seleim T, Lateef RA. (2006). Parvovirus B19 infection in children with a variety of hematological disorders. *Hematology*. 11(4): 261–266.
71. Zeckanovic A, Perovnik M, Jazbec J, Kavcic M. (2018). Spectrum of Parvovirus B19 Infection Presentations in Children with Underlying Hemato-oncologic Disorders: A Case Series. *Klin Padiatr*. 230(6): 330–332.
72. Zikidou P, Grapsa A, Bezirgiannidou Z, Chatzimichael A, Mantadakis E. (2018). *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 10(1): e2018018.

Відомості про авторів:

Дорощ Ольга Ігорівна – к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії та консультативної поліклініки КНП ЛОР ЗУСДМЦ. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; асистент каф. і педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреси: м. Львів, вул. Пекарська, 69; клініка гематології DoctorSmart: м. Львів, вул. Чупринки, 56. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>; Scopus Author ID: 23027201900.

Петрончак Орест Атанасович – лікар-патологоанатом, ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, к.38. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>

Гулей Роман Володимирович – лікар-патологоанатом, директор ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, к. 38. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>

Селезньов Олександр Олександрович – к.мед.н., доц., лікар-патологоанатом, гол. лікар патоморфологічної лабораторії CSD Health Care. Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. <https://orcid.org/0000-0002-9950-9418>

Мих Алла Миколаївна – лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР ЗУСДМЦ. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; Медичний центр Святої Параскеви.

Адреса: м. Львів, вул. Заводська, 7. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>

Мелько Ірина Петрівна – лікар-радіолог відділення променевої діагностики КНП ЛОР ЗУСДМЦ. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; Центр медичних інновацій NOVO. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>

Скалецька Наталія Михайлівна – к.мед.н., доц., асистент каф. радіології та радіаційної медицини Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>; Researcher ID G-2040-2019; Scopus Author ID: 5720088326

Середич Ліля Петрівна – лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР ЗУСДМЦ. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; гол. лікар, педіатр ПМЦ «МініПоліклініка».

Адреса: м. Львів, вул. Пасічна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>

Стаття надійшла до редакції 18.12.2019 р.; прийнята до друку 29.03.2020 р.

УДК 616.61-007.23-073.432.19.-053.2.-02:[616.617:616.62]-008.17

К.Г. Муратова, М.О. Гончарь

Неінвазивні ультразвукові маркери діагностики вторинного зморщування нирки внаслідок міхурово-сечовідного рефлюксу у дитини на підставі клінічного спостереження

Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):87-92; doi 10.15574/SP.2020.107.87

For citation: Muratova KG, Gonchar MO. (2020). Noninvasive ultrasound markers diagnostics secondary wrinkling kidney as a result of vesicoureteral reflux. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107):87-92; doi 10.15574/SP.2020.107.87

Мета: пошук ультразвукових маркерів зморщування нирок.

Клінічний випадок. Наведено клінічне спостереження дитини 10 років з міхурово-сечовідним рефлюксом (МСРІ, що призвело до вторинного зморщування нирки, обговорення якого включило анамнестичні дані, лабораторні та інструментальні дослідження, діагностичні критерії захворювання. Дитина обстежена за стандартами пацієнтів нефрологічного профілю. Автором проведено ультразвукове дослідження сечового міхура та нирок з доплерографією.

Висвітлені сучасні ультразвукові і доплерографічні маркери МСР у дітей.

Висновки. Використання запропонованих ультразвукових ознак дає можливість ранньої неінвазивної діагностики вторинного зморщування нирок внаслідок МСР та його своєчасного лікування.

Обстеження проводилися з дотриманням норм біоетики, авторами одержана інформована згода батьків на проведення досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: міхурово-сечовідний рефлюкс, зморщування нирки; ультразвукові маркери.

Noninvasive ultrasound markers diagnostics secondary wrinkling kidney as a result of vesicoureteral reflux

K.G. Muratova, M.O. Gonchar

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Purpose: search for ultrasound markers of kidney wrinkling.

Clinical case. The article presents a clinical observation of a 10-year-old child with vesicoureteral reflux, which led to the secondary wrinkling of the kidney, the discussion of which included anamnestic data, laboratory and instrumental research methods, and diagnostic criteria for the disease. The child was examined according to the standards of nephrological patients. The author of the article performed an ultrasound examination of the bladder and kidneys with Doppler. Modern ultrasound and Doppler markers of vesicoureteral reflux in children are covered.

Conclusions. The use of captured ultrasound features allows early non-invasive diagnosis of secondary renal wrinkling due to vesicoureteral reflux and its timely treatment. Surveys were conducted in compliance with bioethics, the authors obtained informed parents consent to conduct research.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: vesicoureteral reflux; wrinkling of the kidney; ultrasound markers.

Неинвазивные ультразвуковые маркеры диагностики вторичного сморщивания почки вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса у ребенка на основании клинического наблюдения

Е.Г. Муратова, М.А. Гончарь

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Цель: поиск ультразвуковых маркеров сморщивания почек.

Клинический случай. Изложено клиническое наблюдение ребенка 10 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), что привело ко вторичному сморщиванию почки, обсуждение которого включило анамнестические данные, лабораторные и инструментальные методы исследования, диагностические критерии заболевания. Ребенок обследован по стандартам пациентов нефрологического профиля. Проведено ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек с доплерографией. Освещены современные ультразвуковые и доплерографические маркеры ПМР у детей.

Выводы. Использование предложенных ультразвуковых маркеров дает возможность ранней неинвазивной диагностики вторичного сморщивания почек вследствие ПМР и его своевременного лечения.

Обследования проводились с соблюдением норм биоэтики, авторами получено информированное согласие родителей на проведение исследований. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс; сморщивание почки; ультразвуковые маркеры.

Вступ

Міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) – патологічний стан, який розвивається при недостатності замикального механізму міхурово-сечовидного сегмента або окремих його частин. Як наслідок, під впливом внутрішньоміхурового тиску певна кількість сечі, що транспортується сечоводами у сечовий міхур, повертається у верхні сечові шляхи в напрямку нирки. За даними різних дослідників, частота МСР у дітей висока і становить від 35% до 66,4% серед хворих з аномалією розвитку та інфекцією сечових шляхів (ІСШ) [6]. Для братів і сестер дітей з МСР ризик мати МСР становить близько 28%, тоді як серед потомства батьків з МСР частота його виникнення дорівнює 36% [4]. Ускладнення обумовлені поєднанням двох факторів: порушенням уродинаміки та інфікуванням сечі, в результаті чого розвивається важкий пієлонефрит [5]. При тривалому існуванні МСР, коли настає функціональна декомпенсація сечоводу, останній не в змозі повністю випорожнитися від сечі. Явища уростаю поступово поширюються на чашково-мискову систему, викликають підвищення внутрішньониркового тиску, призводять до розвитку гідронефротичної трансформації. МСР спричинює склерозуючі зміни у нирках, формування рефлюкс-нефропатії і вторинне зморщування нирок, що може призвести до виникнення хронічної ниркової недостатності [11]. Останнє обумовлює вибір лікувальної тактики. Своєчасна діагностика та адекватне лікування дозволяють попередити розвиток незворотних змін у нирках.

Невеликий відсоток виявлення аномалій розвитку сечовидальної системи у дітей грудного і дошкільного віку пов'язаний з відмовою батьків від проведення інвазивних методів дослідження, а саме цистоуретерографії [2].

Метою дослідження був пошук неінвазив-

них ультразвукових маркерів пошкодження нирок внаслідок МСР.

Клінічне спостереження

Викладене вище ілюструє наступний клінічний випадок. Батьки 10-річного хлопчика звернулися до нефрологічного центру Харківської ОДКЛ зі скаргами на субфебрилітет у дитини, лейкоцитурію до 1/2 поля зору, виявлену при дослідженні сечі. З анамнезу відомо, що перший епізод пієлонефриту мав місце у віці одного року. Дитина знаходилася на обстеженні і лікуванні у педіатричному відділенні центральної районної лікарні. Було проведено ультразвукове дослідження нирок (розміри нирок відповідали нормативним значенням, зафіксовано ознаки інфільтративної реакції чашково-мискової системи), призначена антибактеріальна терапія.

Протягом наступних кількох років у дитини періодично на тлі гострої респіраторної інфекції визначалася помірна лейкоцитурія. При проведенні ультразвукового дослідження у 2013 р. була виявлена асиметрія лінійних розмірів нирок (різниця в 1 см), дилатація миски до 31 мм, однак подальшого обстеження дитині не провели. При наступному ультразвуковому дослідженні в 2015 р. знову визначена різниця у лінійних розмірах нирок в 1 см, що однак ніяк не трактувалася.

При об'єктивному огляді у 2018 р.: зріст 147 см, вага 37 кг, фізичний розвиток середній, гармонійний, температура тіла 36,6°C, артеріальний тиск 100/60 мм рт. ст. Візуально набряків не виявлено, над легеньми перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно – дихання везикулярне. Межі відносної серцевої тупості відповідають віковій нормі, тони серця ритмічні, короткий систолічний шум над верхівкою серця. Живіт безболісний під час пальпації у всіх відділах, печінка і селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання вільне, безболісне.

Дані лабораторних досліджень наведені у табл. 1, 2.

Таким чином, у клінічному аналізі крові – прискорення ШОЕ, у клінічному аналізі сечі – протеїнурія, лейкоцитурія.

Бактеріальний посів сечі від 29.03.18 р.: *Klostridia pneumonia* – 10⁵, від 3.04. – немає росту. Аналіз сечі за Нечипоренком: 29.03 лейкоцитурія – 1500,000/мл, еритроцити – 5000/мл; 31.03. лейкоцити – 152,500/мл, ери-

Таблиця 1

Клінічний аналіз крові пацієнта (2018 р.)

Показник	Значення
Нь	122 г/л
Еритроцити	4,0x10 ¹²
КП	0,91
Лейкоцити	6,5x10 ⁹
Еозінофіли	поодинокі
Сегментоядерні	74%
Лімфоцити	19%
Моноцити	6%
ШОЕ	18 мм/год

Таблиця 2

Клінічний аналіз сечі пацієнта (2018 р.)

Дата	РН	Білок	Цукор	Питома вага	Лейкоцити	Епітелій перехідний	Еритроцити	Слиз	Солі
29.03	лужна	0,0046	немає	1,020	1/2 п/з	місцями	—	—	—
31.03	кисла	немає	немає	1,014	до 50	місцями	3–5	—	—
03.04	лужна	немає	немає	1,016	2–3	місцями	—	—	—
05.04	кисла	немає	немає	1,015	1–2	місцями	0–1	—	—

троцити — 1000/мл; 2.04. лейкоцити — 1250/мл, еритроцити — 500/мл. В аналізі сечі за Зимницьким: питома вага сечі від 1,009–1,019, добова втрата білка — 0,02 грама. Проба на концентрацію сечі: максимальна питома вага — 1,023. Сечова кислота сечі — 1,4 ммоль/добу (норма 1,48–4,43), мікроальбумін сечі — 19,21 мкг/мл, альбумін сечі — 2,7 мг/л (норма до 20 мг/л), креатинін сечі — 5,56 ммоль/л (норма 3,45–22,9 ммоль/л), співвідношення альбумін/креатинін — 0,49 мг/ммоль (норма менше 3,4). Сечовина крові — 3,1 ммоль/л (норма 2,5–7,5 ммоль/л), креатинін крові — 63,6 мкмоль/л (норма 62–123 мкмоль/л), швидкість клубочкової фільтрації — 114,86. Таким чином, концентраційна та азотовидільна функції нирок на час дослідження не порушені.

За даними ультразвукових досліджень, проведених у 2015 р.: розміри правої нирки — 8,4x2,7 см, лівої нирки — 9,4x3,5 см, розташування — типове,

товщина паренхіми — 9 мм, ехогенність паренхіми — середня, ехоструктура — однорідна, чашково-мискова система — без особливостей, сечовід — не розширений, кровотік — без особливостей.

Результати ультразвукового дослідження нирок, проведеного у 2017 р.: права нирка — 9,5x2,5 см, ліва нирка — 11,1x4,2 см, товщина паренхіми праворуч — 8 мм, ліворуч — 11 мм, чашково-мискова система праворуч — ущільнена, миска — розширена до 31 мм, ліворуч — без особливостей, сечоводи — не візуалізуються.

На жаль, дитина не була спрямована на консультацію до нефролога.

Результати ультразвукового дослідження, проведеного у 2018 р., показані у табл. 3 та на рис. 1–4.

Сечовий міхур. Наповнений на 2/3, об'єм — 50,72 мл. Внутрішні контури нерівні. Слизова сечового міхура потовщена до 6,7 мм.

Висновок: «Зменшення лінійних розмірів правої нирки, вікарна гіпертрофія лівої нирки,

Таблиця 3

Ультразвукове дослідження нирок пацієнта (2018 р.)

Показник	Права нирка	Ліва нирка
Розташування	Типове	Типове
Форма	Овальна	Подовжена
Контури	Рівні	Рівні
Межі	Чіткі	Чіткі
Розміри: довжина ширина товщина об'єм	8,4 см 3,0 см 3,0 см 40 см ³	11,2 см 3,7 см 4,0 см 87,8 см ³
Товщина паренхіми	У середньому сегменті 17,3 мм	У середньому сегменті 23,1 мм
Ехогенність паренхіми	Середня	Середня
Структура паренхіми	Однорідна	Однорідна
Кірково-мозкове диференціювання	Ослаблене	Збережене
Центральний ехокомплекс	Структура змінена, тяж 9,2 мм, подвоєння ЧМС	Структура не змінена
Стан ЧМС	Змінена: виразна пієлоектазія 8,6x36,2x17 мм у вихідному відділі Уростаз, стінки миски потовщені	Змінена: гідрокалікоз 8,4 мм
Гіперехогенні включення	Немає	Немає
Сечоводи	Визначаються у воротах до 5 мм	Не визначаються
Зона підкапсульної ішемії	6 мм	
Паранефрій	Не змінений	



Рис.1. Права нирка пацієнта



Рис.3. Візуалізація сечоводу у воротах правої нирки пацієнта



Рис. 2. Дилатація чашково-мискової системи у воротах правої нирки пацієнта



Рис.4. Бікарна гіпертрофія лівої нирки пацієнта

Допплерографія судин нирок пацієнта

Таблиця 4

Показник	Стовбур		Сегментарні артерії		Міжчасткові артерії		Аркуатні артерії	
	ліва нирка	права нирка	ліва нирка	права нирка	ліва нирка	права нирка	ліва нирка	права нирка
VPS	129,1	69,9	56,7	39,0	45,5	28,4	29,1	—
VmP	61,0	44,0	35,8	28,1	28,0	22,1	19,8	—
VmM	30,4	24,8	21,2		15,4			—
Ved	35,1	26	24,6	18,7	16,4	18,7	14,2	—
Vmin	35,1	26	23,9	18,7	15,7	17,9	14,2	—
RIA	0,73	0,63	0,57	0,52	0,64	0,34	0,51	—
PIA	1,54	1,0	0,92	0,72	1,07	0,48	0,75	—

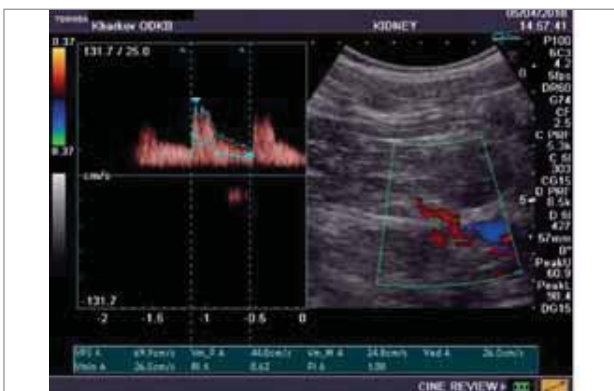


Рис.5. Кровотік у воротах правої нирки пацієнта

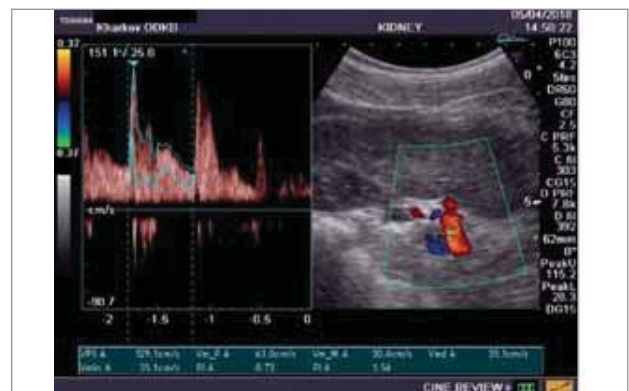


Рис.6. Кровотік у воротах лівої нирки пацієнта



Рис.7. Мікційна цистоуретерографія пацієнта

УЗ-ознаки міхурово-сечоводного рефлюксу праворуч. УЗ-ознаки пієлонефриту».

У табл. 4 наведено результати доплерографії судин нирок.

Висновки: «Гіпоперфузія правої нирки, підвищення периферичного судинного опору на рівні міжчасткових артерій лівої нирки. Склероз аркуатних артерій правої нирки».

На рис. 5–6 наведено ехограми доплерографії судин нирок хворого.

Таким чином, у стовбурі ниркової артерії праворуч спостерігається зменшення систолічної швидкості кровотоку, у воротах лівої нирки відмічається компенсаторна гіперперфузія.

Результати мікційної цистоуретерографії: двосторонній МСР зліва 4 ступеня, справа — 3 ступеня.

Після обстеження дитині встановлено діагноз: «Хронічне захворювання нирок 2 ст., вроджена аномалія органів сечовидільної системи (двосторонній міхурово-сечовідний рефлюкс: 4 ст. зліва, 3 ст. справа). Вторинне зморщування правої нирки. Ускладнений хронічний пієлонефрит. ХНН 0 ст.».

Рекомендовано: ендоскопічну корекцію МСР, еналаприл 0,3 мг/кг, постійно під контролем артеріального тиску, дозоване сечовипускання кожні 2–2,5 години.

Обговорення та висновки

Наведене клінічне спостереження ілюструє, що несвоєчасна діагностика МСР призвела до вторинного зморщування нирки у пацієнта дитячого віку. Згідно з рекомендаціями EFSUMB (Європейського радіологічного товариства), ознаками хронічної хвороби нирок є зменшення розмірів нирок, локальне стоншення паренхіми нирок, візуалізація проксимальних і дистальних відділів сечоводів, порушення кровотоку у кортикальному шарі паренхіми. Безумовно, «золотим стандартом» діагностики вторинного зморщування нирок є радіонуклідне сканування з DMSA, що виконується на кінцевому етапі обстеження, але деякі ультразвукові критерії є досить ефективними при первинній діагностиці стану нирок у дітей із хронічними захворюваннями нирок.

Враховуючи дані фахівців світового рівня, а також власний досвід діагностики, вважаємо доцільним використовувати наступні ультразвукові маркери вірогідного МСР у дітей:

- помірна пієлоектазія у вихідному відділі миски, яка при проведенні УЗД вважається еквівалентом екстрауренальної миски і свідчить про підвищення внутрішньониркового тиску;
- двохконтурність стінок миски за відсутності лейкоцитурії, внаслідок тривалого уростазу, що нерідко пов'язано з втратою еластичних елементів сечових шляхів і є передумовою для розвитку склерозу;
- асиметрія лінійних розмірів нирок із різницею понад 1 см між органами, стоншення паренхіми на 5–7 мм порівняно з контрлатеральною ниркою без МСР;
- візуалізація проксимальних та дистальних відділів сечоводів, що свідчить про їх атонію та порушення нейрорегуляторних механізмів сечовипускання;
- різниця в показниках максимальної лінійної швидкості кровотоку у стовбурі ниркової артерії понад 20 см/с між нирками;
- зниження периферичного судинного опору на рівні міжчасткових артерій;
- відсутність кровотоку в аркуатних артеріях нирки або більша за 5 мм зона підкапсульної ішемії.

Використання цих ультразвукових ознак дає можливість ранньої неінвазивної діагностики вторинного зморщування нирок внаслідок МСР та його своєчасного лікування.

Конфлікт інтересів не заявлений.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Minakova V. (2017). Markers level of endothelial dysfunction (endotelin-1 and nitrogen oxide) in blood syrovists and albuminuria in children with erythrocyturia. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 3(55): 49–54 [Мінакова ВА. (2017). Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1 та оксиду азота) в сироватці крові та альбумінурії у дітей з еритроцитурією. *Український журнал нефрології та діалізу*. 3(55): 49–54].
2. Pleshkova EM, Zernova NI. (2018). Diagnosticheskiy poisk puzyrno-mochetochnikovogo refljuxa u detej. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 4: 28–30 [Плешкова ЕМ, Зернова НИ. (2018). Диагностический поиск пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Смоленский медицинский альманах*. 4: 28–30].
3. Tokarchuk NI, Odarchuk IV, Zayichko NV. (2015). Analysis of education indicators of fibrosis in pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. *Sovremennaya Pediatriya*. 6(70): 93–96 [Токарчук НИ. (2015). Анализ показателей фиброобразования при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. *Современная педиатрия*. 6(70): 93–96] doi: 10.15574/SP.2015.70.93
4. Khimion LV, Tymoshchuk LS, Rybytska MO. (2016). Znachennia funktsionalnogo nyrkovoho rezervu pry esentsialnii arterialnii hipertenzii. *Simeina Medytsyna* №4(66): 81–84 [Хіміон ЛВ, Тимошук ЛС, Рыбичька МО. (2016). Значення функціонального ниркового резерву при есенціальній артеріальній гіпертензії. *Сімейна Медицина*. №4(66): 81–84].
5. Derrick L Johnston, Aslam H Qureshi, Rhys W Irvine. (2016). Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux. *Pediatric Nephrology*. 2;2: 82–93.
6. Herbst KW, Corbett ST, Lendvay TS, Caldamone AA. (2014). Recent trends in the surgical management of primary vesicoureteral reflux in the era of dextranomer/hyaluronic acid. *J Urol*. 191(5): 1628–33.
7. Kristoffer Lindskov Hansen, Michael Bachmann Nielsen, Caroline Ewertsen. (2016). Ultrasonography of the Kidney: A Pictorial Review. *Diagnostics*. 6(1),2. doi: 10.3390/diagnostics 6010002
8. Lee He. (2015). The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinare biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 30: 123–130. doi: 10.1007/s00467-014-2905-5
9. Strippoli R, Moreno-Vicente R. (2016). Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis (Electronic resource). *Stem Cells International*. <https://doi.org/10.1155/2016/3543678>
10. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C et al. (2016, Mar). Eau guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol*. 69(3): 468–74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040
11. Williams G, Hodson EM, Craig JC. (2019). Interventions for primary vesicoureteric reflux (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. №.:CD001532 D01:10.1002/14651858. CD001532.pub5.

Відомості про авторів:

Муратова Катерина Георгіївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 та неонатології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, вул. Озерянська, 5. <https://orcid.org/0000-0003-1692-4817>
Гончарь Маргарита Олександрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 та неонатології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, вул. Озерянська, 5. <https://orcid.org/0000-0002-9167-2034>
 Стаття надійшла до редакції 08.01.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Група компаній
ME
МедЕксперт

Шановні колеги! Запрошуємо вас на online-семінари «Як не втратити літо: рецепти для педіатра в рамках циклу «Практична педіатрія під час пандемії»

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Група компаній МедЕксперт підготували нову програму для педіатрів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів та лікарів суміжних спеціальностей, що забезпечить ваш безперервний професійний розвиток та отримання відповідних балів до особистого освітнього портфолію.

Такий підхід допоможе нам з вами об'єднатися для оперативної комунікації і обговорення нагальних проблем без відриву від робочого місця, задавати питання опіньйон-лідерам, спілкуватися в чаті з лекторами та колегами.

У новому курсі дистанційної освіти ми врахували міжнародний і свій власний досвід!

І тому програма має свої переваги:

- Ви навчатесь дистанційно, ми спілкуємося з вами в режимі реального часу
- Ми врахували сучасні рекомендації психологів щодо формування лекцій

Викладачі online-семінару:

Лапій Ф.І., Мащенко М.Є., Анфілова М.Р., Крамарьов С.О., Романишин Я.Ю., Опришко В.І., Кошель І.В., Александрін А.

КІЛЬКІСТЬ МІСЦЬ ОБМЕЖЕНА! Усі зареєстровані учасники додатуть до особистого освітнього портфолію 10 балів.

Дати проведення та реєстрація на сайті: <https://med-expert.com.ua/news/grafik-zahodiv-gk-medekspert-na-cher-ven-lipen-2020-roku/#>

**ПРОГРАМА ОДНАКОВА НА ЗАХОДИ! ОБИРАЙТЕ ДАТУ,
НАЙЗРУЧНІШУ ДЛЯ ВАШОГО НАВЧАННЯ!**

УДК 616.61-008.64-02:616.34-008.314.4]-053.2

**Т.М. Пахольчук¹, О.В. Усачова¹, Є.А. Сіліна¹, Л.І. Кляцька¹,
О.П. Пахольчук¹, В.В. Печугіна², Т.Б. Матвеєва², І.В. Литвиненко³**

Гемолітико-уремічний синдром як ускладнення інфекційної діареї у дітей: клінічні випадки

¹Запорізький державний медичний університет, Україна
²КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна
³КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):93-98; doi 10.15574/SP.2020.107.93

For citation: Pakholchuk TN, Ysachova EV, Silina EA, Pakholchuk OP et al. (2020). Hemolytic-uremic syndrome as a complication of infectious diarrhea in children: clinical cases. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 93-98; doi 10.15574/SP.2020.107.93

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) є важким ускладненням бактеріальних та вірусних діарейних захворювань, однією з причин розвитку у дітей гострої ниркової недостатності, а ефективність його лікування та результат прямо залежить від своєчасності діагностики.

Мета: продемонструвати особливості перебігу ГУС у дітей раннього віку з інфекційною діареєю.

Матеріали і методи. Проаналізовані два випадки ГУС, асоційованого з діарейним синдромом, що був проявом ротавірусної інфекції у одного хворого та проявом токсикозу у другого хворого, а також результати проведеного обстеження і терапії із зазначенням складності діагностики та лікування.

Результати та висновки. В обох випадках захворювання починалось з діарейного синдрому з гемоколітом. У дитини з ротавірусною інфекцією на тлі токсико-ексикозу та гемоколіту прояви ГУС розвинулися на 4-у добу захворювання, а у дитини з гострою кишковою інфекцією нез'ясованої етіології з гемоколітом прояви ГУС розвинулися на 6-у добу лікування. У подальшому хворим проводилося обстеження та лікування в умовах відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хроніодіалізу (ВАІТ та ХД) із проведенням гемодіалізу. Хворим було проведено 17 та 14 сеансів гемодіалізу, відповідно. Для виключення тромботичної тромбоцитопенічної пурпури проводилися дослідження в лабораторії Доктора Рьодгера на наявність ADAMTS-13- антитіл. Після проведеного лікування діти були виписані на 56-й та 51-й день.

Через три та шість місяців після виписки із стаціонару дітям було проведено повне контрольне обстеження, яке не виявило відхилень від норми за всіма раніше зміненими показниками. Стан їх стабільний. Результати катамнестичного спостереження за дітьми протягом вісьмох місяців свідчать про клініко-лабораторну ремісію. Протягом цього часу діти приймають з метою нефропротекції інгібітори АПФ. Діти залишаються під диспансерним спостереженням із періодичним контролем лабораторних показників протягом наступних п'яти років.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, токсико-ексикоз, кишкова інфекція, гемолітико-уремічний синдром.

Hemolytic-uremic syndrome as a complication of infectious diarrhea in children: clinical cases

T.N. Pakholchuk¹, E.V. Ysachova¹, E.A. Silina¹, O.P. Pakholchuk¹, L.I. Klyatskaya¹, T.B. Matveeva², V.V. Pechugina², I.V. Litvinenko³

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

²Municipal Institution «Regional Infectious Clinical Hospital» of Zaporizhzhya Regional Council, Ukraine

³Children's City Hospital No 5, Zaporizhzhya, Ukraine

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is a serious complication of bacterial and viral diarrheal diseases, which is one of the causes of development of acute renal failure in children, and the effectiveness of its treatment and outcomes depend directly on the timeliness of diagnostics.

Aim: To demonstrate the features of hemolytic-uremic syndrome in infants with infectious diarrhea.

Materials and methods. Two cases of GUS associated with diarrheal syndrome were analysed.

In the first case manifestation was detected at the background of the rotaviral infection. In the second case — on the background of the toxicosis. Results of the examination, therapy, indicating the complexity of diagnosis and treatment are discussed.

Results and conclusions. In both cases, the disease began with diarrheal syndrome with hemocolitis. In the child with rotaviral infection with toxicosis and hemocolitis, the manifestations of HUS developed on the 4th day of the disease, and in the second child with acute intestinal infection of unexplained etiology with hemocolitis, manifestations of HUS developed on the 6th day of treatment. Subsequently, patients were examined and treated in the conditions of the department of chroniodialysis with hemodialysis. Patients underwent 17 and 14 hemodialysis sessions, respectively. To exclude thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), studies were conducted in Dr. Radger's laboratory for the presence of ADAMTS-13 antibodies. After treatment, children were discharged on the 56th and 51th days of the treatment.

In 3 and 6 months after discharge from the hospital, children undergone full control examination, which revealed no deviations from the norm on all previously changed indicators. Their condition is stable. The results of the follow-up of children within 8 months indicate clinical and laboratory remission. During this time, they take ACE inhibitors for nephroprotection. Children remain under clinical observation with periodic monitoring of laboratory parameters over the next 5 years.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, toxic-toxicosis, intestinal infection, hemolytic-uremic syndrome

Гемолитико-уремический синдром как осложнение инфекционной диареи у детей: клинические случаи

Т.Н. Пахольчук¹, Е.В. Усачёва¹, Е.А. Силина¹, Л.И. Кляцкая¹, О.П. Пахольчук¹, В.В. Печугина², Т.Б. Матвеева², И.В. Литвиненко³

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²КУ «Областная инфекционная клиническая больница» ЗОС, г. Запорожье, Украина

³КНП «Городская детская больница №5» ЗГС, г. Запорожье, Украина

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — это тяжелое осложнение бактериальных и вирусных диарейных заболеваний, которое является одной из причин развития у детей острой почечной недостаточности, а эффективность его лечения и исход прямо зависит от своевременности диагностики.

Цель: продемонстрировать особенности течения ГУС у детей раннего возраста с инфекционной диареей.

Материалы и методы. Проанализированы два случая ГУС, ассоциированного с диарейным синдромом, который был проявлением ротавирусной инфекции у одного больного и проявлением токсикоза у второго больного, а также результаты проведенного обследования, терапии с указанием сложности диагностики и лечения.

Результаты и выводы. В обоих случаях заболевание начиналось с диарейного синдрома с гемоколитом. У ребенка с ротавирусной инфекцией на фоне токсико-эксикоза и гемоколита проявления ГУС развились на 4-е сутки заболевания, а у ребенка с острой кишечной инфекцией неясной этиологии с гемоколитом проявления ГУС развились на 6-й день лечения. В дальнейшем больным проведено обследование и лечение в условиях отделения анестезиологии, интенсивной терапии и хронииодиализа (ОАИТ и ХД), где они получили 17 и 14 сеансов гемодиализа соответственно и были выписаны на 56-й и 51-й день. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры проводились исследования в лаборатории Доктора Редгера на выявление ADAMTS-13-антител.

Через три и шесть месяцев после выписки из стационара детям было проведено полное контрольное обследование, которое не выявило отклонений от нормы по всем ранее отмеченным показателям. Состояние их стабильное. Результаты катамнестического наблюдения за детьми в течение восьми месяцев свидетельствуют о клинко-лабораторной ремиссии. В течение этого времени они принимают с целью нефропротекции ингибиторы АПФ. Дети остаются под диспансерным наблюдением с периодическим контролем лабораторных показателей в течение последующих пяти лет.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, токсико-эксикоз, кишечная инфекция, гемолитико-уремический синдром.

Вступ

Інфекційні діареї у дітей раннього віку, які мають важкий перебіг, іноді ускладнюються гемолітико-уремічним синдромом (ГУС). ГУС являє собою серйозну терапевтичну проблему в педіатрії та дитячій нефрології та є однією з причин розвитку у дітей гострої ниркової недостатності з потенційною трансформацією в термінальну хронічну ниркову недостатність в різні строки від початку захворювання [1,3,8]. У різних країнах частота реєстрації ГУС значно коливається та становить від 1 до 30 випадків на рік. Цей синдром зустрічається як у дітей, так і у дорослих, однак близько 90% випадків ГУС реєструється серед дітей віком від 6 місяців до 5 років [2,6].

ГУС визначається тріадою симптомів: мікроангіопатична гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія [4]. Залежно від особливостей патогенезу виділяють дві основні форми ГУС: типову, яка виникає після перенесеної гострої діареї, та атипичну, яка розвивається без попереднього епізоду диарейного захворювання [5,12,13].

Причинами розвитку ГУС, не пов'язаного з діареєю, можуть бути як генетичні фактори, що обумовлюють дефіцит фактора Н комплексу, дефіцит антитромбіну III, порушення синтезу простагландинів, порушення обміну кобаламіну та інші, так і інфекції — пневмоко-

кова, анаеробна, ентеровірусна, грипозна, герпетична [7]. Також він може з'являтися на тлі застосування деяких лікарських препаратів (циклоспорину А, такролімусу, мітоміцину С) [10]. Етіологічний фактор повинен мати здатність пошкоджувати ендотеліальні клітини. Такими властивостями наділені шигаподібний токсин або веротоксин, що продукується *E. coli* O157:H17, *Shigella dysenteriae* type I, які є основними тригерами постдіарейного ГУС [11,14]. Крім цього, розвиток ГУС викликають бактерії, що не утворюють веротоксин, — *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*, віруси вітряної віспи, ентеровіруси ЕСНО та Коксакі А і В.

Розвиток ГУС супроводжується активацією системного запалення із розвитком синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Фактор некрозу пухлин альфа, який вивільняється при ССЗВ, у поєднанні з шигатоксином здатен індукувати апоптотичну загибель клітин ендотелію. Максимально виразне ураження ендотелію судин відбувається в клубочках нефронів. За аналогічним механізмом відбувається ураження клітин ниркових каналців. Ураження ендотелію судин призводить до активації системи згортання крові й розвитку тромбозів судин мікроциркуляторного русла. При розвитку тромбозів відбувається поглинання тромбоцитів, яке зумовлює розвиток

тромбоцитопенії [5]. Ураження клубочків та каналців нирок призводить до розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН). Анемія при розвитку ГУС виникає внаслідок руйнування еритроцитів при проходженні крізь змінені внаслідок відкладення фібрину капіляри, також фрагментація еритроцитів відбувається під дією цитокінів, які виділяються нейтрофілами [9].

Отже, ГУС є важким ускладненням бактеріальних та вірусних діарейних захворювань, а ефективність його лікування прямо залежить від своєчасності діагностики, тому лікарі повинні бути обізнані щодо перебігу цього синдрому.

Мета: продемонструвати особливості перебігу ГУС у дітей раннього віку з інфекційною діареєю.

Матеріал і методи дослідження

Нами проведений ретроспективний аналіз клініко-лабораторних особливостей ГУС у дітей, які отримували первинне лікування у дитячому кишковому відділенні КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» (ОІКЛ) Запорізької ОДА, а в подальшому — у відділенні анестезіології, інтенсивної терапії та хроніодіалізу (ВАІТ та ХД) і нефрологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР у 2019 р. За поточний рік ГУС був діагностований у двох дітей віком 1 рік 8 міс. та 1 рік 11 міс., які проходили лікування з приводу гострої кишкової інфекції (ГКІ). Визначення етіології ГКІ проводилося класичним бактеріологічним методом та за допомогою швидких тестів. Було проаналізовано динамічні зміни клініко-лабораторних проявів у наведених дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо аналіз перебігу двох клінічних випадків важкої форми ГКІ, ускладненої розвитком ГУС, у дітей раннього віку.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Хворий Б., хлопчик, народився 14.06.2017 р. (1 рік 11 міс.), госпіталізований до дитячого інфекційного відділення ОІКЛ 21.05.19 р. з діагнозом: «ГКІ, ротавірусна інфекція, гемоколіт». Діагноз був підтверджений виділенням антигену ротавірусу із калу хворого в першу добу перебування в стаціонарі. Пато-

генні кишкові збудники у калі не виявлені. Мав місце гострий початок хвороби з появою рідких випорожнень до 4-х разів на добу. Наступного дня діарея посилилась до 10 разів, на третю добу виникла повторна блювота та діарея до 15 разів, в калі з'явилися прожилки крові. Для лікування батьки самостійно давали парацетамол. У дитини narosla млявість, вона почала відмовлятися від їжі та рідини. З діарейним синдромом із проявами гемоколіту та симптомами токсико-ексикозу II ст. дитина на третю добу хвороби була госпіталізована до КУ «ОІКЛ» Запорізької ОДА.

Анамнез життя: хлопчик від першої вагітності, яка перебігала із загрозою переривання вагітності (артеріальна гіпертензія), перших пологів шляхом кесаревого розтину. Вага при народженні 4550 г, зріст 53 см. На природному вигодовуванні до 4-х місяців. Щеплення за віком без ускладнень.

Алергологічний анамнез — не обтяжений.

Спадковість — у матері аномалія сечової системи у вигляді подвоєння правої нирки із хронічним пієлонефритом.

При огляді у приймальному відділенні стан дитини важкий за рахунок ендотоксикозу та ексикозу, свідомість збережена, дитина млява, менінгеальні симптоми негативні, шкіра чиста, бліда, тепла, тургор різко знижений, губи блідо-рожеві, сухі, язик обкладений, сухий. Дихання везикулярне, хрипів немає, ЧД — 26 на хв, ЧСС — 126 на хв. Живіт запалий, м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний, бурчить. Сигмовидна кишка не спазмована. Випорожнення рідкі з прожилками крові та слизу. Діурез знижений, сеча насиченого жовтого кольору.

У загальному аналізі крові (ЗАК): еритроцити — $3,48 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 91 г/л, лейкоцити — $19,4 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 156×10^9 /л; креатинін крові — 119 мкмоль/л, сечовина — 11,09 ммоль/л, калій — 4,6 ммоль/л, натрій — 133,6 ммоль/л, протромбіновий індекс — 93,4%.

Після проведення регідратаційної терапії глюкозо-сольовими розчинами на другий день лікування: тромбоцити — 89×10^9 /л, креатинін крові — 248 мкмоль/л, сечовина — 20,3 ммоль/л, калій — 4,0 ммоль/л, натрій — 128,4 ммоль/л. Загальний аналіз сечі (ЗАС): колір — жовтий, питома вага — 1020, реакція — слабо-кисла, білок — 6,6 г/л, лейкоцити 6–8 у п/з, еритроцити — 1–2, циліндри гіалінові — 2–3 у п/з, циліндри зернисті — до 10 у п/з, ацетон ++++. Копрограма: кал рід-

кий, жирні кислоти на все поле зору, лейкоцити — до 10 у п/з, еритроцити — у скупченні до 10–12 у п/з. Діурез на 5-ту добу перебування — 200 мл.

Отже, на другий день стаціонарного лікування у дитини на тлі проявів гемоколіту та зневоднення відмічені анемія та прояви гострої ниркової недостатності.

Дитина 22.05.19 р. була переведена до Миської дитячої лікарні №5 у ВАІТ та ХД для проведення гемодіалізу. На момент переведення стан дитини важкий за рахунок розвитку гострої ниркової недостатності. Неврологічний статус: свідомість збережена, млявий, за шкалою ком Глазго 15 балів. Зіниці ОД=ОС. Фотореакція млява. Шкірні покриви бліді, чисті. Дихання вільне, ЧД 32 на хв. Перкуторно над легеньми ясний звук, при аускультатії — дихання жорстке, хрипи не прослуховуються. Гемодинаміка компенсована. Тони серця приглушені, вислуховується систолічний шум на верхівці, ритм правильний. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації. Печінка на 3 см нижче реберної дуги. Селезінка не пальпується. Олігурія. Сеча бура. Кал з домішками крові. Артеріальний тиск 110/80 мм рт ст.

Лабораторні показники крові на початку перебування у ВАІТ та ХД свідчили про наявність анемії (гемоглобін — 75 г/л, еритроцити — $2,6 \times 10^{12}$ г/л), тромбоцитопенії (60×10^9 г/л), гіпербілірубінемії за рахунок непрямой фракції (загальний білірубін 42 мкмоль/л, пряма фракція 4 мкмоль/л), азотемії (рівень креатиніну крові 329 мкмоль/л та сечовини 34 ммоль/л), тест Кумбса дав негативний результат. У ЗАС відмічалась макрогематурія, протеїнурія до 6,4 г/л.

У подальшому в ЗАК на 4–5 добу стаціонарного лікування відмічалось суттєве зниження еритроцитів (до $2,2 \times 10^{12}$ г/л), гемоглобіну (65 г/л), тромбоцитів (20×10^9 г/л), та підвищення ШОЕ до 30 мм/г. Показники креатиніну та сечовини досягали рівня 380 ммоль/л та 40 ммоль/л відповідно. При УЗД органів сечової системи спостерігались дифузні зміни нирок. Дитині було проведено визначення маркерів автоімунних захворювань: АТ до двоспиральної ДНК (dsDNA) сумарні — 21,5 Е/мл (норма 25,00); АТ антинуклеарні (ANA) IgG — 0,43 Од (норма 0,8), які дозволили виключити ці захворювання. Також виявлено значне збільшення рівня 17-ЛДГ (лактатдегідрогеназа) — 3732,0 Од/л (норма — 180–430).

За період перебування у ВАІТ та ХД хворому було проведено 17 гемодіалізів, 4 плазматрансфузії, 5 трансфузій відмитими еритроцитами. Проводилась також антибактеріальна терапія (зацеф, глутейк); антигіпертензивна терапія (моксогама, леркамен, еналаприл).

Хворий був виписаний на 56-й день лікування з діагнозом: «Гемолітико-уремічний синдром, типова форма, Д+, тяжкий перебіг, гостра ниркова недостатність, вторинна артеріальна гіпертензія. Реконвалесцент ГКІ рота-вірусної етіології».

Наводимо другий клінічний випадок.

Хворий К., хлопчик, народився 02.08.2017 р. (1 рік 8 міс.), госпіталізований до дитячого інфекційного відділення ОІКЛ 17.04.19. з діагнозом: «Гостра кишкова інфекція невстановленої етіології, гемоколіт». З анамнезу хвороби: захворів гостро з підвищення температури тіла до $38,5^\circ\text{C}$, яка спостерігалась продовж 3-х діб, на 4-у добу температура тіла нормалізувалась, але з'явилися рідкі випорожнення з домішками слизу та крові до 10 разів на добу, у зв'язку з чим дитина була госпіталізована до ОІКЛ.

Анамнез життя: дитина від другої вагітності, яка перебігала із загрозою переривання вагітності у першому триместрі, перших пологів у строк 38 тижнів шляхом екстреного кесаревого розтину через тотальне відшарування плаценти, з тривалим безводним періодом, обвиттям пуповини. Вага при народженні — 3280 г, зріст — 50 см.

Алергологічний анамнез та спадковість — не обтяжені.

При огляді — стан дитини середньої важкості за рахунок ендотоксикозу, свідомість збережена, млявий, менінгеальні симптоми негативні, шкіра чиста, бліда, волога, тепла, тургор збережений, губи рожеві вологі, язик обкладений, вологий. З боку легень та серцево-судинної системи без порушень. Живіт не здутий, м'який, доступний глибокій пальпації, не чутливий. Сигмовидна кишка не спазмована. Випорожнення рідкі з прожилками крові та слизу. Діурез знижений.

При обстеженні ЗАК від 17.04.2019: еритроцити — $4,03 \times 10^{12}$ /л, Hb — 117 г/л, лейкоцити — $5,1 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 13 мм/г, тромбоцити — 180×10^9 /л, с/я — 26%, лімфоцити — 62%, М — 9%. ЗАК від 19.04.2019: еритроцити — $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 117 г/л, лейкоцити — $13,1 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 3 мм/г, тромбоцити — 267×10^9 /л, сегментоядерні — 85%, лімфоцити — 6%, моноцити — 4%. ЗАС: сеча жовтого кольору, питома вага — 1015, слабо кисла, білок та

глюкоза не виявлені, лейкоцити — 1–2 п/з, епітелій — 0–1 п/з. При проведенні вірусологічного та бактеріологічного дослідження калу патогенної флори і антигену ротавірусу не виявлено. Аналіз калу на гельмінти негативний.

На 6-у добу лікування у зв'язку із збереженням гемоколіту, розвитком анурії та набряків дитина була переведена до ВАІТ та ХД Міської дитячої лікарні №5.

На момент госпіталізації до ВАІТ та ХД (22.04.19 р.) загальний стан дитини важкий, обумовлений ознаками ендотоксикозу, значними набряками та розвитком синдрому системної запальної відповіді. Неврологічний статус: у свідомості, млявий, на огляд реагує плачем. Видимої грубої неврологічної симптоматики немає. Менінгеальні знаки негативні. Шкірні покриви бліді, чисті, висипу немає. Виразні периферичні набряки обличчя, живота, нижніх кінцівок. Дихання спонтанне, через природні дихальні шляхи, ЧД 32 на хв. Перкуторно над легеньми коробковий звук, при аускультатії — дихання послаблене, хрипи не прослуховуються. Гемодинаміка компенсована. Тони серця приглушені, вислуховується систолічний шум на верхівці, ритм правильний. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації. Печінка на 3 см нижче реберної дуги. Селезінка не пальпується. Анурія. Кал з домішками крові. Артеріальний тиск 125/85 мм рт.ст.

При обстеженні: УЗД нирок — без особливостей, рідини у перикарді та черевній порожнині немає. Рентгенографія органів грудної клітини від 23.04.19: правобічна пневмонія (S2), гострий перебіг, субателектаз S2, паракостальний плеврит справа. Така рентгенологічна картина в легенях зберігалась до 31.05.19, коли була відмічена позитивна динаміка за рахунок розрешення паракостального плевриту, розрешення субателектазу S2 справа.

У ЗАК від 22.04.19 р.: гемоглобін — 105 г/л, еритроцити — $3,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $14,8 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 13 мм/г, сегментоядерні — 50%, лімфоцити — 37%, моноцити 6%. тромбоцити — 150×10^9 /л. У біохімічному аналізі крові: загальний білок — 50 г/л, загальний білірубін — 9,0 мкмоль/л, АЛТ — 5,5 ммоль/л, АСТ — 2,5 ммоль/л, креатинін крові — 273 мкмоль/л, сечовина крові — 8,0 ммоль/л. У лабораторних показниках в динаміці відмічалось зниження гемоглобіну до 90 г/л, тромбоцитів — до 80×10^9 /л, сечовина крові збільшилась до 12,5 ммоль/л, лейкоцити — до $23,3 \times 10^9$ /л, ШОЕ — до 25 мм/г. Показники коагулограми

були в межах допустимих значень. Дитина була обстежена на наявність LE-клітин — вони не виявлені. Реакція Кумбса була негативною. Аналіз кала на приховану кров дав позитивний результат.

Проведене додаткове обстеження на визначення антигену в калі (кількісне визначення) *Clostridium difficile* (токсину А/В) — 0,07 ОД (норма менше 0,9 — негативний), кальпротектину (кал) — 17,89 мкг/г (норма 53,0–119,0); біохімічний аналіз крові на визначення лактатдегідрогенази (ЛДГ) — 701 Од/л (норма 120,0–300,0), креатинфосфокінази МВ — 60,1 Од/л (норма 7,0–24,0).

Дослідження комплементу (С3 компоненту — 0,96 г/л (норма 0,9–1,8), комплементу (С4 компоненту) — 0,11 г/л (норма 0,1–0,4)) від 08.05.19 р. не виявили порушень у системі комплементу.

Для виключення тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) проводилися дослідження в лабораторії Доктора Рьодгера від 08.05.19: ADAMTS-13 — антитіла -16 + U/ml (норма — негативні <2, суперечливі — 12,0–15,0, позитивні — >15,0), ADAMTS-13 активність — 115% (норма 40–130), ADAMTS-13 антиген — 0,18 IU/ml (норма 0,41–1,41), які не виявили зниження активності протеази, специфічної для ТТП.

Анурія у дитини тривала 11 діб. ЗАС був отриманий тільки від 05.05.19 р., в якому відмічалася протеїнурія до 1,27 г/л, мікрогематурія до 25 у п/з. Аналіз сечі на добову екскрецію альбуміну від 20.05.19 р. виявив мікроальбумінурію — 51,08 мкг/хв (норма до 20,00). Динаміка сечового осаду показала поступове зниження протеїнурії до повної відсутності до моменту виписки дитини із стаціонару 11.06.19 р.

З першого дня перебування дитини у ВАІТ та ХД і до 06.05.2019 р. щодня проводився гемодіаліз, артеріальна гіпертензія у дитини коливалася в межах 125/85 — 135/100 мм рт.ст., двічі були епізоди підвищення артеріального тиску до 140–150/100 мм рт.ст. За час перебування у ВАІТ та ХД дитині було проведено 14 сеансів гемодіалізу, 4 переливання відмитих еритроцитів та плазми. Проводилася інфузійна терапія стерофундином, альбунормом; імунотерапія біовеном-моно; антибіотикотерапія послідовно цефтазидим, меронем, ванкоміцин, антигіпертензивна та нефропротекційна терапія (еналаприл, амлодипін, ірбетан, леркамен, моксогама).

Після стабілізації стану з 15.05.19 р. дитина була переведена на лікування в нефрологічне

відділення МКЛ №5, де перебувала до 11.06.19 р. На 51-й день лікування хворий був виписаний з діагнозом: «Гемолітико-уремічний синдром, типова форма, Д+, тяжкий перебіг, гостра ниркова недостатність, вторинна артеріальна гіпертензія. Реконвалесцент ГКІ нез'ясованої етіології».

Через три та шість місяців після виписки із стаціонару дітям було проведено повне контрольне обстеження, яке не виявило відхилень від норми за всіма раніше зміненими показниками. Стан дітей стабільний. Результати катamnестичного спостереження за дітьми впродовж вісьмох місяців свідчать про клініко-лабораторну ремісію. Протягом цього часу вони приймають з метою нефропротекції інгібітори АПФ.

Діти повинні залишатися під диспансерним спостереженням із періодичним контролем лабораторних показників протягом наступних п'яти років.

Висновки

За важкого перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій із синдромом гемоколіту у дітей раннього віку на 4–6-ту добу захворювання можливий розвиток гемолітико-уремічного синдрому. З метою ранньої діагностики цього ускладнення при динамічному спостереженні за пацієнтами з гемоколітом слід обов'язково контролювати рівень гемоглобіну, тромбоцитів та сечовини і креатиніну крові.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baiko SV, Sukalo AV. (2016). Risk factors for poor outcome of hemolytic uremic syndrome in children. *Nephrology and dialysis*. 18;4: 404–414 [Байко СВ, Сукало АВ. (2016). Фактори ризика неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ*. 18;4: 404–414].
- Baiko SV, Sukalo AV, Sudnovskaya KA. (2016). Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study). *Nephrology and dialysis*. 18;3: 282–299 [Байко СВ, Сукало АВ, Судновская КА. (2016). Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (Одноцентровое исследование). *Нефрология и диализ*. 18;3: 282–299].
- Delyagin VM, Plyasunova SA. (2015). Hemolytic uremic syndrome. *Consilium medicum. Peditriya*. 3: 23–28 [Делягин ВМ, Плясунова СА. (2015). Гемолитико-уремический синдром. *Consilium medicum. Педиатрия*. 3: 23–28].
- Ivanov DD, Korzh OM. (2014). *Nefrolohiiia v praktytsi simeinoho likaria*. 3-ye vyd., pererob. i dop. D.: Vydavets Zaslavskiy Olu: 464 [Іванов ДД, Корж ОМ. (2014). *Нефрологія в практиці сімейного лікаря*. 3-є вид., перероб. і доп. Д.: Видавць Заславський ОЮ: 464].
- Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2014). *Dytiacha nefrolohiiia: navchalno-metodychniy posibnyk*. Dnipropetrovsk: Seredniak TK: 157–163 [Іванов ДД, Кушніренко СВ. (2014). *Дитяча нефрологія: навчально-методичний посібник*. Дніпропетровськ: Середняк ТК: 157–163].
- Karpukhina OA, Kramar' LV, Arova AV, Nevinskij AB. (2015). Gemolitiko-uremicheskij sindrom kak oslozhenie infekcionnykh zabolevanij u detej: principy diagnostiki i lecheniya. *Lekarstvennyj vestnik*. 9;1(57): 10–16 [Карпукхіна ОА, Крамарь ЛВ, Арова АВ, Невинский АБ. (2015). Гемолитико-уремический синдром как осложнение инфекционных заболеваний у детей: принципы диагностики и лечения. *Лекарственный вестник*. 9;1(57): 10–16].
- Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, E'mirova KhM i dr. (2015). Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nefrologiya i dializ*. 17(3): 242–264 [Козловская НЛ, Прокопенко ЕИ, Эмирова ХМ и др. (2015). Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 17(3): 242–264].
- Makoveczkaya GA, Mazur LI, Gasilina ES i dr. (2011). Monitoring zdorov'ya detej, perenesshikh gemolitiko-uremicheskij sindrom, kak faktor profilaktiki razvitiya i progressii khronicheskoy bolezni pochek. *Peditriya*. 90;3: 6–12 [Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Гасилина ЕС и др. (2011). Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек. *Педиатрия*. 90;3: 6–12].
- Nedelskaya S, Zolt'n Proh'szka, Yartseva D., Klyatskaya L et al. (2019). Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatrics: Clinical Observation. *Pediatrics. Eastern Europe*. 7;3: 474–486 [Недельская СН, Золт'н Прох'сзка, Ярцева ДА и др. (2019). Гемолитико-уремический синдром в педиатрии: клиническое наблюдение. *Педиатрия. Восточная Европа*. 7;3: 474–486].
- Samarin DV. (2011). Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Liky Ukrainy*. 2(6): 21–22 [Самарин ДВ. (2011). Гемолитико-уремічний синдром у дітей. *Ліки України*. 2(6): 21–22].
- Emirova K, Tolstova EM, Kagan OM et al. (2016). Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 20(2): 18–32 [Эмирова ХМ, Толстова ЕМ, Каган МО и др. (2016). Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шигатоксин-продуцирующей *Escherichia Coli*. *Нефрология*. 20(2): 18–32].
- An update for atypical haemolyticuraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. (2013). *Nefrologia*. 33(1): 27–45.
- KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury kidney international supplements Volume 2/issue 1/ March 2016.
- Niaudet P, Boyer O-G. (2015). Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin — producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *UpToDate*.

Відомості про авторів:

- Пахольчук Т.М.** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Усачова Олена Віталіївна — д.мед.н, проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Сіліна Єлизавета Андріївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Кляцька Л.І. — к.мед.н., асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Пахольчук Олексій Петрович — д.мед.н., доц. кафедри факультетської педіатрії, Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-5955-7079>
Матвеева Т.Б. — зав. дитячого відділення КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ОДА. Адреса: м. Запоріжжя, б-л Гвардійський, 142.
Печугіна В.В. — лікар-інфекціоніст дитячого відділення КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ОДА. Адреса: м. Запоріжжя, б-л Гвардійський, 142.
Литвиненко Ірина Віталіївна — зав. нефрологічного відділення КНП «Міська дитяча лікарня №5». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А
 Стаття надійшла до редакції 17.01.2020 р.; прийнята до друку 04.04.2020 р.

УДК 378.147.091.33-027.22+614.253.4+616.314+613.95

I.S. Лісецька

Застосування фантомів для відпрацювання практичних навичок у студентів IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107): 99-101; doi 10.15574/SP.2020.107.99

For citation: Lisecka IS. (2020). Application of phantoms for practicing practical skills of students from the IV course of the dental faculty in teaching pediatric therapeutic dentistry. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 99-101; doi 10.15574/SP.2020.107.99

Специфіка стоматологічної освіти полягає в необхідності одночасного формування відмінних теоретичних та практичних мануальних навичок, що обумовлено виконанням маніпуляцій дрібним інструментом на обмеженому просторі у ротовій порожнині.

Мета: висвітлити досвід покращення якості засвоєння практичних навичок студентами IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології.

Для ефективного формування практичних навичок у студентів IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології доцільно дотримуватися таких етапів: 1) ознайомлення та запам'ятовування алгоритму виконання певного переліку практичних дій; 2) чітке розуміння способів виконання дій, опанування окремими їх елементами, багаторазове повторення певного переліку дій; 3) автоматизація елементів дій, удосконалення виконання навичок, перехід до мускульного контролю; 4) закріплення навички, опанування довільним регулюванням характеру дії.

Висновки. Застосування фантомів для відпрацювання практичних навичок у студентів IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології позитивно впливає на засвоєння ними практичної частини, стимулює активніше працювати самостійно, відпрацьовувати практичні навички, які необхідні для їхньої професійної діяльності.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: стоматологія, освіта, студенти, практичні навички, фантом.

Application of phantoms for practicing practical skills of students from the IV course of the dental faculty in teaching pediatric therapeutic dentistry

I.S. Lisecka

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The specificity of dental education is that at the same time it is necessary to develop excellent theoretical and practical manual skills, which is caused by the manipulation of a small instrument in a limited space in the oral cavity.

Objective: To cover the experience of improving the quality of mastering the practical skills of the students of the IV course of the dental faculty in teaching pediatric therapeutic dentistry.

For effective formation of practical skills of the students of the 4th year of the dental faculty in teaching pediatric therapeutic dentistry, it is advisable to adhere to the following steps: 1) familiarization and memorization of the algorithm of performing a certain list of practical actions; 2) a clear understanding of ways of performing actions, mastering their individual elements, repeated repetition of a certain list of actions; 3) automation of elements of action, improvement of performance of skills, transition to muscular control; 4) consolidation of the skill, mastering the arbitrary regulation of the nature of the action.

Conclusions. The use of phantoms for practicing the practical skills of students of the 4th year of the dental faculty in teaching pediatric dentistry has a positive effect on the assimilation of the practical part of them, stimulates them to work more actively independently, to develop practical skills that are necessary for their professional activity.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: dentistry, education, students, practical skills, phantom.

Применение фантомов для отработки практических навыков студентами IV курса стоматологического факультета при преподавании детской терапевтической стоматологии

I.S. Лисецкая

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Специфика стоматологического образования состоит в необходимости одновременного формирования отличных теоретических и практических мануальных навыков, что обусловлено выполнением манипуляций мелким инструментом на ограниченном пространстве в ротовой полости.

Цель: показать опыт улучшения качества усвоения практических навыков студентами IV курса стоматологического факультета при преподавании детской терапевтической стоматологии.

Для эффективного формирования практических навыков у студентов IV курса стоматологического факультета при преподавании детской терапевтической стоматологии целесообразно придерживаться следующих этапов: 1) ознакомление и запоминание алгоритма выполнения определенного перечня практических действий; 2) четкое понимание способов выполнения действий, овладение отдельными их элементами, многократное повторение определенного перечня действий; 3) автоматизация элементов действий, совершенствование выполнения навыков, переход к мускульному контролю; 4) закрепление навыка, овладение произвольным регулированием характера действия.

Выводы. Применение фантомов для отработки практических навыков у студентов IV курса стоматологического факультета при преподавании детской терапевтической стоматологии положительно влияет на усвоение ими практической части, стимулирует активнее работать самостоятельно, отрабатывать практические навыки, которые необходимы для их профессиональной деятельности.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: стоматология, образование, студенты, практические навыки, фантом.

Вступ

Сучасні світові стандарти в галузі вищої медичної освіти передбачають підготовку висококваліфікованих спеціалістів нової формації, здатних інтегрувати теоретичні знання і практичні уміння в цілісну систему, володіти новітніми технологіями, а також компетентних, спроможних до ефективної праці на рівні міжнародних стандартів, готових до постійного професійного зростання тощо [2].

Специфіка стоматологічної освіти полягає в необхідності одночасного формування відмінних теоретичних та практичних мануальних навичок, що обумовлено виконанням маніпуляцій дрібним інструментом на обмеженому просторі у ротовій порожнині [4]. Для формування фахових компетентностей зі стоматології студенти повинні постійно відточувати свою майстерність, тренувати практичні мануальні навички і вміння, що дозволить їм у майбутньому стати досвідченими фахівцями. Окрім того, необхідно враховувати, що процес отримання медичної освіти має бути одночасно ефективним та безпечним для всіх учасників, зокрема пацієнтів, що може бути забезпечене завдяки використанню симуляційного навчання [1].

Відомо, що рівень оволодіння практичними навичками є своєрідним індикатором професійної компетентності майбутніх лікарів, інтенсифікує вивчення та засвоєння навчального матеріалу, стимулює цікавість до предмета та активізує мислення, а в подальшому розширює світогляд лікаря, сприяє своєчасному і грамотному наданню медичної допомоги хворим [5].

Тому не менш важливим напрямом у сфері медичної освіти в наш час є необхідність значного посилення регулярної практичної підготовки майбутніх стоматологів за збереження високого рівня теоретичних знань [3].

Мета: висвітлити досвід покращення якості засвоєння практичних навичок студентами IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології.

На сучасному етапі освіти майбутніх лікарів-стоматологів питання формування та засвоєння практичних навичок залишається актуальним та важливим. Навичка — це автоматизований компонент свідомої дії людини, яка виробляється в процесі її багаторазового виконання, але про сформованість практичної навички можна стверджувати тоді, коли вона виконується якісно та бездоганно як результат багаторазових вправ.

Високопрофесійних фахівців необхідно готувати до безперервної освіти і самоосвіти,

формувати потребу самостійно та регулярно відпрацьовувати навички, засвоювати знання і поповнювати їх, швидко орієнтуватися в потоці сучасної медичної і наукової інформації [3].

Для ефективного формування практичних навичок у студентів IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології доцільно дотримуватися таких етапів:

1) ознайомлення та запам'ятовування алгоритму виконання певного переліку практичних дій;

2) чітке розуміння способів виконання дій, опанування окремими їх елементами, багаторазове повторення певного переліку дій;

3) автоматизація елементів дій, удосконалення виконання навичок, перехід до мускульного контролю;

4) закріплення навички, опанування довільним регулюванням характеру дії.

Для засвоєння першого етапу формування практичних навичок у студентів викладачами розроблено алгоритми з їх виконання (відповідно до затвердженої робочої програми), до яких студенти мають вільний доступ. На другому етапі у студентів вже є свідоме, однак невміле і нестійке, виконання навички. Тут важлива роль викладача, адже відпрацювання студентами навичок має відбуватися під його контролем. На третьому етапі багаторазове повторення навички дозволяє довести її до автоматизму, сформувати професійне вміння, яке залишається на все життя. На четвертому етапі формується пластичне пристосування до ситуації, гнучке, доцільне виконання дії. Викладач також повинен чітко пояснити важливість третього та четвертого етапу, за необхідності повторно показує, а потім перевіряє правильність засвоєння та виконання практичних навичок у кожного студента.

Для досягнення успіху при виконанні другого, третього та четвертого етапів кафедрою дитячої стоматології активно використовуються можливості навчальних і клінічних баз стоматологічного факультету та Центру стоматології університетської клініки ІФНМУ. Студенти відпрацьовують практичні навички у навчально-практичних центрах, в яких для кожного студента обладнане робоче місце залежно від теми заняття — на фантомах і моделях, як під час занять, так і в позаурочний час із черговим викладачем (за попереднім записом) протягом усього періоду навчання, а результати тренінгу застосовують під час

прийому пацієнтів у клініці під контролем викладача. Однак перш ніж допустити студента до прийому пацієнтів, викладачі кафедри перевіряють правильне виконання практичних навичок на фантомі.

Із метою засвоєння додаткових методів обстеження студенти використовують сучасну техніку та методики. На практичних заняттях акцентується увага на тісному зв'язку навчання з клінічною медициною. Ставляться конкретні завдання, які пов'язані з майбутньою професійною діяльністю, щоб студенти усвідомили важливість відпрацювання навичок. Одночасно студенти, спостерігаючи за роботою викладача під час навчально-лікувального процесу, вчать не тільки лікувати карієс та його ускладнення у маленьких пацієнтів, але й мистецтву спілкування з батьками дитини та налагоджування контакту між лікарем та дитиною.

Висновки

Таким чином, на кафедрі дитячої стоматології студентам створені всі можливі умови для успішного засвоєння практичних навичок із предмету «Дитяча терапевтична стоматологія». Застосування фантомів для відпрацювання практичних навичок у студентів IV курсу стоматологічного факультету при викладанні дитячої терапевтичної стоматології позитивно впливає на засвоєння ними практичної частини, стимулює активніше працювати самостійно, відпрацьовувати практичні навички, які необхідні для їхньої професійної діяльності. Активне застосування відпрацювання практичних навичок на фантомах підвищує якість практичної роботи студентів, надає впевненості діям майбутнім спеціалістам та сприяє швидкій адаптації до клінічного прийому.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Kolesnik TV, Smolyanova OV. (2018). Use of master classes for the formation of skills of performing medical manipulations at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Medical education. 1: 79–81 [Колесник ТВ, Смольянова ОВ. (2018). Використання майстер-класів для формування навичок виконання медичних маніпуляцій на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини. Медична освіта. 1: 79–81].
2. Maksimenko SD, Filonenko MM. (2014). Pedagogy of Higher Education. Textbook. Kyiv: Publishing House Center for Educational Literature: 286 [Максименко СД, Філоненко ММ. (2014). Педагогіка вищої освіти. Підручник. Київ: ТОВ Видавництво Центр навчальної літератури: 286].
3. Petrusenko TO, Ostrovska LJ, Popovich IY. (2016). The importance of phantom training in the formation of practical skills of future dentists. Ukrainian dental almanac. 1(2): 94–7 [Петрушанко ТО, Островська ЛІ, Попович ІЮ. (2016). Значення фантомних занять у формуванні практичних навичок майбутніх лікарів-стоматологів. Український стоматологічний альманах. 1(2): 94–7].
4. Samoilenko AV, Salyuk OD, Orychenko VY, Babenko VM et al. (2012). The experience of teaching propaedeutics of therapeutic dentistry in the conditions of the credit-module system of organization of the educational process. Medical perspectives. 4(17): 15–7 [Самойленко АВ, Салюк ОД, Орищенко ВЮ, Бабенко ВМ та ін. (2012). Досвід викладання пропедевтики терапевтичної стоматології в умовах кредитно-модульної системи організації навчального процесу. Медичні перспективи. 4(17): 15–7].
5. Shcherbatiuk NU, Gorishny IM, Chernomidz IB. (2019). Students acquire practical skills in the study of pediatrics. Medical education. 3: 35–8 [Щербатюк НЮ, Горішний ІМ, Чорномидз ІБ. (2019). Засвоєння студентами практичних навичок при вивченні педіатрії. Медична освіта. 3: 35–8].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к. мед. н., асистент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>
Стаття надійшла до редакції 26.12.2019 р.; прийнята до друку 01.04.2020 р.

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), завіренним 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. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2):3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та 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 телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

РИНОЖЕРМІНА

RINOGERMINA®

БІОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Streptococcus salivarius 24SMBc
Streptococcus oralis 89a

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-євстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹
- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного видужання

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками
- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

**ПЕРШИЙ
НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ
ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ***

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 вприскування в кожен ніздрю
2 рази на добу протягом 7 днів
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців
Мінімум 10 мільярдів КУО** на дозу



Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсоміхрургії
голови та шиї (ФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.)

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec; 34(12):2377-83 (Переклад: Marchisto і ін., Streptococcus salivarius 24SMBc введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень; 34(12):2377-83).

* EUROPEAN PATENT EP 3015109A1 04.05.2016 / Європейський патент EP 3015109A1 від 04.05.2016. ** Колонієутворюючих одиниць.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: DMG Italia S.r.l. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 24.04.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дююнга

(синдром Дююнга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфолювативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 №450, РП №UA/0156/01/02. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.**

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2019 р.

UA_Jod_01-2020_V1_Press. Матеріал затверджено 24.01.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 №450, РП №UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**