

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

8(112)/2020

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до гідліткового віку.

«Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

SCHONEN

- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – ВІД 2 РОКІВ**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – ВІД 12 РОКІВ**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – ВІД 18 РОКІВ¹**

Флікс^{Flix}

спрей назальний, суспензія
мометазону фуuratoу 50 мкг



Потужна протизапальна дія
Протиалергічний ефект²
Відсутність системної дії³

¹Вікові рекомендації для застосування, згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів. ²Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. ³Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів.

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 фуuratoу; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуuratoу моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуuratoу. **Лікарська форма.** Спрей назальний, суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Фармакологічні властивості.** Мометазону фуuratoу – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуuratoу виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** Носова кровотечка, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. **Умови відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб: Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї в Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушн АГ». Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушн АГ». Р.П. МОЗ України: №UA/13463/01/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікел Промоушн АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.Flix.20.09.01.

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 of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.10 from 09.12.2020

Passed for printing 29.12.2020

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.30.12/01 from 30.12.2020
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, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 09.12.2020, протокол №10

Підписано до друку 29.12.2020

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. № 30.12/01 від 30.12.2020
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
A00 № 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, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, «Джерело».

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

Київ 2020

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**

Науково-практичний педіатричний журнал

**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ.
УКРАИНА**

Научно-практический педиатрический журнал

**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**

Scientific and Practical Journal

8(112)/2020

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Борисова Т.П., Оболонська О.Ю., Худяков О.Є.
Прогнозування ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

Бегларян С.А., Чернишова Л.І., Волоха А.П.,
Бондаренко А.В., Степановський Ю.С.,
Гильфанова А.М., Лапій Ф.І., Кривець Л.І.
Створення онлайн-тесту для виявлення в дітей підозри на вроджені помилки імунітету

Власов О.О.
Клінічний аналіз вітальних показників у новонароджених і немовлят із хірургічною патологією при різних видах анестезіологічного супроводу

Багацька Н.В., Нефідова В.Є.
Хромосомні аномалії в дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю

Мочульська О.М., Косовська Т.М.
Клінічні та параклінічні особливості перебігу алергодерматозів у дітей

ОГЛЯДИ

Кінаш М.І.
Деякі аспекти розвитку та корекції вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози у дітей

Сорокман Т.В., Молдован П.М., Макарова О.В.
Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури)

Мокия—Сербина С.А., Литвинова Т.В.,
Заболотняя Н.И., Гордеева А.А.
Мукоактивные препараты в лечении кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста: как сделать обоснованный выбор

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Мальська А.А., Куриляк О.Б.
Аномалія Ебштейна та критична коарктація аорти у новонародженого. Нетипове поєднання

**МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ
ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ**

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

НЕКРОЛОГ

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

5 *Borysova T.P., Obolonska O.U., Khudyakov O.E.*
Prediction of early diagnosis of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

12 *Beglaryan S.A., Chernyshova L.I., Volokha A.P., Bondarenko A.V., Stepanovskyy Y.S., Hilfanova A.M., Lapii F.I., Kryvets L.I.*
Creating an online test to detect the suspicion of congenital immune errors in children

18 *Vlasov A.A.*
Clinical analysis of vital indicators in newborns and infants with surgical pathology with different types of anesthesiological support

26 *Bagatska N.V., Nefidova V.E.*
Chromosomal abnormalities in adolescents girls with primary oligomenorrhea

33 *Mochulska O.M., Kosovska T.M.*
Clinical and paraclinical features of course of allergic dermatosis in children

REVIEWS

40 *Kinash M.I.*
Some aspects of the development and correction of secondary exocrine insufficiency of the pancreas in children

47 *Sorokman T.V., Moldova P.M., Makarova O.V.*
Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice

55 *Mokiya—Serbina S.A., Litvinova T.V., Zabolotnyaya N.I., Gordeeva A.A.*
Mucoactive preparations in the treatment of cough at arvi of the lower respiratory tract in children of early age: how to make a right decision

CLINICAL CASE

63 *Malska A.A., Kurilyak O.B.*
Ebstein's anomaly and critical aortic coarctation in a newborn. An atypical combination

**THE INTERNATIONAL CLINICAL
PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS**

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

107 **OBITUARY**

УДК 616.61-002.1-07-037-053.32:616.12-007.2

Т.П. Борисова¹, О.Ю. Оболонська^{1,2}, О.Є. Худяков¹

Прогнозування ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро
²КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 5-11. doi 10.15574/SP.2020.112.5

For citation: Borysova TP, Obolonska OU, Khudyakov OE. (2020). Prediction of early diagnosis of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 5-11. doi 10.15574/SP.2020.112.5

Розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) у недоношених дітей із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП) є додатковим навантаженням на гомеостатичні механізми, що спричиняє втрату балансу рідини, електролітів, а також порушення кислотно-лужного стану та збільшує ризик смертності на 50%. Отже, раннє виявлення ГПН у недоношених із ГЗВАП є вкрай важливим з точки зору поліпшення результатів лікування.

Мета — створити, оцінити та провести подальший аналіз бінарної логістичної регресійної моделі ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей.

Матеріали та методи. Групу учасників дослідження становили 40 недоношених дітей з ГЗВАП, які надійшли для лікування на 1-шу добу життя до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». На 3–5-ту добу життя у 23 (57,5%) пацієнтів діагностовано ГПН. Клініко-лабораторне обстеження включало акушерський анамнез, гестаційний вік, вагу, фізикальний огляд, клінічний аналіз крові та сечі, насичення артеріальної крові киснем, біохімічні методи — дослідження сечовини, креатиніну в сироватці крові та сечі, натрій крові та сечі, калій крові. Проведено розрахунок концентраційного індексу креатиніну, фракційної екскреції натрію, швидкості клубочкової фільтрації за формулою Шварца. Інструментальні методи обстеження — ехокардіографія з доплерометрією, ультразвукова доплерографія судин нирок, спектроскопія нирок у ближній інфрачервоній зоні.

З метою попереднього визначення діагностичного потенціалу окремих клініко-анамнестичних та лабораторних даних зіставлено показники вибірки з ГПН та вибірки без цієї патології: у разі інтервальної шкали використано U-критерій Манна—Вітні, у разі категоріальної шкали — χ^2 -критерій або точний критерій Фішера. Рангову кореляцію Спірмена застосовано у формуванні оптимального набору вхідних змінних для моделювання регресії. Для розробки діагностичної моделі виникнення ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей використано метод бінарної логістичної регресії.

Результати. На етапі розвідкового аналізу даних (декілька десятків параметрів клінічного і біохімічного аналізу крові та сечі, ренальної гемодинаміки, ренальної оксигенації та терапевтичних заходів на 1-шу добу), а також клініко-анамнестичних даних виявлено, що ГПН має значущий взаємозв'язок із 14 інтервальними (максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, мінімальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, індекс резистентності в інтерлобарній нирковій артерії, максимальна швидкість кровотоку в магістральній ренальній артерії, діаметр відкритої артеріальної протоки, ренальна оксигенація, фракційна тканинна екстракція кисню в нирках, креатинін крові, швидкість клубочкової фільтрації, концентраційний індекс креатиніну, натрій сечі, фракційна екскреція натрію, білок сечі, діастолічний артеріальний тиск) і 9 номінальними показниками (розмір відкритої артеріальної протоки понад 2 мм на 1-шу добу, ібупрофенотерапія у дозі 20 мг/кг на 1-шу добу, ібупрофенотерапія на 1-шу добу життя, застосування фуросеміду, захворювання нирок в анамнезі матері, хронічні вогнища інфекції в матері, артеріальна гіпертензія вагітних, загроза переривання вагітності, некротичний ентероколіт у пацієнта на 1-шу добу життя).

Висновки. Найбільш значущими предикторами розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП є показник максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, діаметр ГЗВАП понад 2 мм і рівень сироваткового креатиніну на 1-шу добу життя. Чутливість моделі логістичної регресії ГПН, в якій в якості пояснюючих змінних застосовують діаметр ГЗВАП і рівень креатиніну крові, становить 91%, специфічність — 88%, загальна точність — 90%. Заміна в логіт-функції креатиніну крові на максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії дає змогу підвищити чутливість моделі до 96%, а загальну точність — до 93%.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, недоношені діти, гостре пошкодження нирок, прогнозування ранньої діагностики.

Prediction of early diagnosis of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

T.P. Borysova¹, O.U. Obolonska^{1,2}, O.E. Khudyakov¹¹SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro²MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council», Dnipro, Ukraine

The development of acute kidney injury (AKI) in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) is an additional burden on homeostatic mechanisms, leading to loss of fluid, electrolyte balance, and acid-base disturbance and increasing the risk of mortality by 50%. Therefore, early detection of AKI in preterm infants with HSPDA is extremely important in terms of improving treatment outcomes.

Purpose — to create, evaluate and further analyze the binary logistic regression model of AKI on the background of HSPDA in premature infants.

Materials and methods. The group of study participants consisted of 40 premature babies with HSPDA, who were admitted for treatment on the first day of life to the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care at MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council». On the third to fifth day of life, 23 (57.5%) patients were diagnosed with AKI. Clinical and laboratory examination included obstetric history, gestational age, weight, physical examination, clinical analysis of blood and urine, arterial blood oxygen saturation, biochemical methods — examination of urea, serum and urine creatinine, serum and urine sodium, serum potassium. The concentration index of creatinine, fractional excretion of sodium, glomerular filtration rate (GFR) according to the Schwartz formula were calculated. Instrumental methods of examination included echocardiography with Doppler, ultrasound Doppler of renal vessels, renal spectroscopy in the near infrared region.

In order to preliminarily determine the diagnostic potential of some clinical-anamnestic and laboratory data, the parameters of the sample with AKI and the sample without this pathology were compared: in the case of interval scale the Mann—Whitney U-test was used, in the case of categorical scale — χ^2 -test or Fisher's exact test. Spearman's rank correlation was used to form the optimal set of input variables for regression modeling. The method of binary logistic regression was used to develop a diagnostic model of AKI development on the background of HSPDA in premature infants.

Results. At the stage of exploratory data analysis (several dozen parameters of clinical and biochemical analysis of blood and urine, renal hemodynamics, renal oxygenation and therapeutic measures on the first day), as well as clinical and anamnestic data, it was found that AKI has a significant relationship with 14 interval (maximum blood flow velocity in the interlobar renal artery, minimum blood flow velocity in the interlobar renal artery, resistance index in the interlobar renal artery, maximum blood flow velocity in the main renal artery, diameter of the open arterial duct, renal oxygenation, fractional renal tissue extraction of oxygen, serum creatinine, GFR, creatinine concentration index, urinary sodium, fractional sodium excretion, urine protein, diastolic blood pressure) and 9 nominal values (the size of the patent ductus arteriosus on the first day of more than 2 mm, ibuprofen therapy at a dose of 20 mg/kg on the first day, ibuprofen therapy on the first day of life, furosemide treatment, history of renal disease in the mother, chronic foci of infection in the mother, hypertension of pregnancy, threat of abortion, necrotizing enterocolitis in the patient on the first day of life).

Conclusions. The most significant predictors of AKI development in premature infants with HSPDA are the parameter of maximum blood flow velocity in the interlobar renal artery, HSPDA diameter greater than 2 mm and serum creatinine level on the first day of life. The sensitivity of the AKI logistic regression model, in which HSPDA diameter and serum creatinine level are used as explanatory variables, is 91%, specificity — 88%, overall accuracy — 90%. Replacement of serum creatinine in the logit function for the maximum blood flow velocity in the interlobar renal artery allows to increase the sensitivity of the model up to 96%, and the overall accuracy up to 93%.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents of children was obtained for the research.

The authors were declare no conflict of interest.

Key words: hemodynamically significant patent ductus arteriosus, premature infants, acute kidney injury, prediction of early diagnosis.

Прогнозирование ранней диагностики острого повреждения почек у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком

Т.П. Борисова¹, О.Ю. Оболюнская^{1,2}, А.Е. Худяков¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

²КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС, г. Днепр, Украина

Развитие острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ГЗАОП) является дополнительной нагрузкой на гомеостатические механизмы, вызывая потерю баланса жидкости, электролитов, а также нарушение кислотно-щелочного состояния, что увеличивает риск смертности на 50%. Раннее выявление ОПП у недоношенных с ГЗАОП крайне важно с точки зрения улучшения результатов лечения.

Цель — создать, оценить и провести последующий анализ бинарной логистической регрессионной модели ОПП на фоне ГЗАОП у недоношенных детей.

Материалы и методы. Группу участников исследования составили 40 недоношенных детей с ГЗАОП, поступивших для лечения на 1-е сутки жизни в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС». На 3–5-е сутки жизни у 23 (57,5%) пациентов диагностировано ОПП. Клинико-лабораторное обследование включало акушерский анамнез, гестационный возраст, вес, физикальный осмотр, клинический анализ крови и мочи, насыщение артериальной крови кислородом, биохимические методы — исследование мочевины, креатинина в сыворотке крови и моче, натрий крови и мочи, калий крови. Проведен расчет концентрационного индекса креатинина, фракционной экскреции натрия, скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца. Инструментальные методы обследования — эхокардиография с доплерометрией, ультразвуковая доплерография сосудов почек, спектроскопия почек в ближней инфракрасной области.

С целью предварительного определения диагностического потенциала отдельных клинико-анамнестических и лабораторных данных сопоставлены показатели выборки с ОПП и выборки без этой патологии: при интервальной шкале использовали U-критерий Манна—Уитни, в случае категориальной шкалы — χ^2 -критерий или точный критерий Фишера. Ранговая корреляция применена при формировании оптимального набора входящих переменных для моделирования регрессии. Для разработки диагностической модели возникновения ОПП на фоне ГЗАОП у недоношенных детей использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. На этапе анализа данных (несколько десятков параметров клинического и биохимического анализа крови и мочи, почечной гемодинамики, почечной оксигенации и терапевтических мероприятий на первые сутки), а также клинико-анамнестических данных выявлено, что ОПП имеет значимую взаимосвязь с 14 интервальными (максимальная скорость кровотока в интерлобарной почечной артерии, минимальная скорость кровотока в интерлобарной почечной артерии, индекс резистентности в интерлобарной почечной артерии, максимальная скорость кровотока в магистральной почечной артерии, диаметр открытого артериального протока, почечная оксигенация, фракционная тканевая экстракция кислорода в почках, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, концентрационный индекс креатинина, натрий мочи, фракционная экскреция натрия, белок мочи, диастолическое артериальное давление) и 9 номинальными показателями (размер открытого артериального протока в первые сутки более 2 мм, ибупрофенотерапия в дозе 20 мг/кг в первые сутки, ибупрофенотерапия в первые сутки жизни, применение фуросемида, заболевания почек в анамнезе матери, хронические очаги инфекции у матери, артериальная гипертензия беременных, угроза прерывания беременности, некротизирующий энтероколит у пациента в первые сутки жизни).

Выводы. Наиболее значимыми предикторами развития ОПП у недоношенных детей с ГЗАОП являются показатель максимальной скорости кровотока в интерлобарной почечной артерии, диаметр ГЗАОП более 2 мм и уровень сывороточного креатинина на 1-е сутки жизни. Чувствительность модели логистической регрессии ОПП, в которой в качестве объясняющих переменных применяют диаметр ГЗАОП и уровень креатинина крови, составляет 91%, специфичность — 88%, общая точность — 90%. Замена в логит-функции креатинина крови на максимальную скорость кровотока в интерлобарной почечной артерии позволяет повысить чувствительность модели до 96%, а общую точность — до 93%.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, недоношенные дети, острое повреждение почек, прогнозирование ранней диагностики

Вступ

Частота гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених, які перебувають на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, у середньому становить 30% [3]. Одним з етіологічних факторів ГПН у недоношених є гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП) [4,10,13]. Шунтування крові зліва направо при ГЗВАП

сприяє надлишковій циркуляції крові в легенях і розвитку феномена «обкрадання» великого кола кровообігу, що призводить до гіперфузії органів, у т.ч. нирок. Порушення ниркового кровообігу, а також застосування нефротоксичних препаратів (ібупрофену) для медикаментозного закриття ГЗВАП є причинами, що визначають розвиток ГПН у цих пацієнтів [1,8]. Оскільки гемодинамічні розла-

ди, що стосуються респіраторної і центральної нервової систем, знаходяться під ретельним лікарським наглядом, то на ГПН звертають менше уваги. Певну роль у цьому відіграє складність діагностики ГПН у новонароджених. Згідно з неонатальною модифікацією KDIGO, критеріями ГПН є олігурія і підвищення рівня сироваткового креатиніну [9]. Труднощі застосування цих критеріїв у неонатології пояснюються тим, що на 1-шу добу життя в новонароджених може спостерігатися фізіологічна олігурія [2,14]. Крім того, діагностика ГПН ґрунтується на підвищенні рівня сироваткового креатиніну більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом 48 год. У результаті діагноз ГПН можна встановити не раніше 3-ї доби життя. Між тим, розвиток ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП є додатковим навантаженням на гомеостатичні механізми, що спричиняє втрату балансу рідини, електролітів, а також порушення кислотно-лужного стану і збільшує ризик смертності на 50% [3].

Отже, раннє виявлення ГПН у недоношених із ГЗВАП є вкрай важливим із точки зору поліпшення результатів лікування. Особливо складно кількісно оцінити ймовірність патологічних змін, маючи незначну кількість даних. За цих обставин дуже корисним інструментом оцінки різноманітних факторів ризику є логістична регресія [6].

Мета дослідження — створити, оцінити та провести подальший аналіз бінарної логістичної регресійної моделі ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Когортне, проспективне дослідження проведено за 2018–2019 рр. на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» і схвалено комісією з медичної етики лікарні. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Групу учасників дослідження становили 40 недоношених дітей з ГЗВАП, які надійшли під спостереження на 1-шу добу життя, у 23 (57,5%) із них на 3–5-ту добу життя діагностовано ГПН. Діагностику ГПН виконано за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [9].

Клініко-лабораторне обстеження включало акушерський анамнез, гестаційний вік, вагу,

фізикальний огляд, клінічний аналіз крові та сечі, насичення артеріальної крові киснем, біохімічні методи — дослідження сечовини, креатиніну в сироватці крові та сечі, натрій крові та сечі, калій крові. Проведено розрахунків концентраційного індексу креатиніну, фракційної екскреції натрію, швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Шварца. Інструментальні методи обстеження — ехокардіографія з доплерометрією, ультразвукова доплерографія судин нирок, спектроскопія нирок у ближній інфрачервоній області (Near-Infrared Spectroscopy — NIRS).

Ехокардіографію з доплерометрією виконано за допомогою ширококутового мікроконвексного датчика з частотою 5–8 МГц («TOSHIBA» Nemso XG модель SSA-580A, Японія) для визначення ГЗВАП. Діаметр протоки виміряно під час кінцевої систоли в точці максимального звуження з використанням кольорового доплерівського потоку. Критерії ГЗВАП: великий розмір артеріальної протоки (діаметр $\geq 1,5$ мм у новонароджених вагою < 1500 г; $> 1,4$ мм/кг у новонароджених вагою ≥ 1500 г), шунтування крові зліва-направо та зростаючий, пульсуючий кровотік у протоці, відношення розміру лівого передсердя до кореня аорти $> 1,4$, високий діастолічний кровотік у легеневій артерії $> 0,2$ м/с, ретроградний діастолічний кровотік у постдуктальному відділі спадної частини аорти, порушення регіонарного кровотоку [11].

За допомогою ультразвукового доплерографічного дослідження визначено такі характеристики для магістральної ренальної артерії та її інтерлобарних гілок: максимальна швидкість кровотоку в систолу, мінімальна швидкість кровотоку в діастолу, індекс резистентності.

З використанням спектроскопії в ближній інфрачервоній області (NIRS) апаратом «Somanetics INVOS 5100 C» (США) визначено ренальну оксигенацію ($RrSO_2$) [5]. За допомогою даних $RrSO_2$ і насичення артеріальної крові киснем розраховано фракційну тканинну екстракцію кисню (ФТЕК) у нирках [12].

Для закриття ГЗВАП усі діти отримували рестриктивну терапію [7]. Крім того, 32 (80,0%) недоношеним наприкінці 1-ї доби життя призначено ібупрофен триденним курсом у дозах 10–5–5 мг/кг/добу або 20–10–10 мг/кг/добу в ректальної формі [7]. На 3-тю добу життя у всіх дітей артеріальна протока була закритою.

В якості дескриптивної статистики інтервальних даних використано середнє значення

(M), середньоквадратичне відхилення (s), медіану (Me), верхній (Q1) і нижній (Q3) кuartилі. З метою попереднього визначення діагностичного потенціалу окремих клініко-анамнестичних та лабораторних даних зіставлено показники вибірки з ГПН та вибірки без цієї патології: у разі інтервальної шкали використано U-критерій Манна–Вітні, у разі категоріальної шкали – χ^2 -критерій або точний критерій Фішера. Рангову кореляцію Спірмена застосовано у формуванні оптимального набору вхідних змінних для моделювання регресії. Для розроблення діагностичної моделі виникнення ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей використано метод бінарної логістичної регресії. Аналіз даних і побудову логіт-моделі виконано за допомогою пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics 23.

Результати дослідження та їх обговорення

На етапі розвідкового аналізу даних (декілька десятків параметрів клінічного і біохімічного аналізу крові та сечі, ренальної гемодинаміки, ренальної оксигенації та терапевтичних заходів на першу добу), а також клініко-анамнестичних даних виявлено, що ГПН має значущий взаємозв'язок з 14 інтервальними (табл. 1) та 9 номінальними показниками (табл. 2). У таблицях вони впорядковані за рівнем значущості розбіжностей між вибірками.

Розвідковий аналіз дав змогу окреслити медико-статистичний профіль, обтяжений ура-

женням нирок на 1-шу добу життя, у недоношеної дитини з ГЗВАП. Він характеризується насамперед низькою максимальною швидкістю кровотоку в магістральній ренальній та інтерлобарній артеріях, великим розміром ГЗВАП (особливо небезпечний діаметр – понад 2 мм), високим рівнем сироваткового креатиніну, низькою рШКФ, низьким концентраційним індексом креатиніну та підвищеною фракційною екскрецією натрію (між іншим, і за рахунок великого вмісту натрію в сечі), а також застосуванням ібупрофену в дозі 20 мг/кг/добу. Дещо менш окресленою була залежність між ГПН і підвищеною ФТЕК унаслідок зниження RrSO₂. Суттєву роль у виникненні ГПН відігравали захворювання нирок і хронічні вогнища інфекції в анамнезі матері, а також артеріальна гіпертензія під час вагітності. Але, мабуть, саме зниження швидкості кровотоку в магістральній ренальній та інтерлобарній артеріях посідало центральне місце в цій конфігурації. При цьому спостерігалася велика кількість перехресних зв'язків між потенціальними регресорами, що властиво для пасивного експерименту. Ця обставина є критично важливою стосовно продуктивності регресії, бо типовою помилкою дослідника, особливо в умовах малої навчальної вибірки, є намір долучити до моделювання побільше вхідних змінних. Це призводить до включення шуму до класифікатора, а також погіршує загальну здатність моделі оптимізувати набір

Таблиця 1

Порівняння показників у недоношених із ГЗВАП, виміряних за інтервальною шкалою, залежно від наявності ГПН, M±s (Me; Q1-Q3)

Показник на 1-шу добу життя	ГПН немає, n=17	ГПН є, n=23	p<
Максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, систола, см/с	18,48±3,014 (18,6; 16,35–20,9)	11,10±3,329 (11,3; 7,71–12)	0,001
Діаметр відкритої артеріальної протоки, мм	1,73±0,238 (1,6; 1,58–2)	2,83±0,806 (2,6; 2,2–3,5)	0,001
Креатинін крові (CR), мкмоль/л	48,7±17,61 (43; 37,5–53,5)	82,1±21,76 (78; 67–96)	0,001
Швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), мл/хв/1,73 м ²	28,08±7,103 (29,88; 22,02–32,73)	16,93±5,461 (16,85; 12,78–19,18)	0,001
Мінімальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, діастола, см/с	6,16±2,447 (5,6; 4,75–7,7)	2,83±2,063 (2,2; 1,1–4,15)	0,001
Фракційна екскреція натрію	3,86±2,403 (2,87; 2,16–5)	10,32±8,249 (7,84; 5,99–11,14)	0,001
Концентраційний індекс креатиніну	9,78±4,268 (9,37; 7,05–11,88)	5,62±2,038 (5,1; 4,06–6,88)	0,001
Натрій сечі, ммоль/л	43,8±18,58 (38; 36–47)	69,2±33,22 (64; 48–78)	0,001
Фракційна тканинна екстракція кисню в нирках	0,340±0,1001 (0,38; 0,23–0,43)	0,419±0,0543 (0,43; 0,39–0,46)	0,007
Ренальна оксигенація (RrSO ₂), %	63,9±9,72 (60; 55–74)	56,1±4,5 (55; 53–58)	0,01
Максимальна швидкість кровотоку в магістральній ренальній артерії, систола, см/с	25,4±6,17 (24; 22–27,5)	20,6±5,87 (22; 16–23)	0,02
Індекс резистентності в інтерлобарній нирковій артерії	0,67±0,122 (0,67; 0,6–0,74)	0,76±0,137 (0,8; 0,65–0,83)	0,02
Білок сечі, г/л	0,05±0,069 (0,03; 0–0,07)	0,12±0,158 (0,07; 0,03–0,15)	0,04
Артеріальний тиск діастолічний, мм рт. ст.	48,2±10,25 (48; 40–56,5)	40,6±11,33 (38; 34–45)	0,03

Примітка. При порівнянні вибірок застосовано критерій Манна–Вітні.

Таблиця 2

Категоріальні показники, задіяні в моделюванні, залежно від наявності ГПН, n (P)

Показник	ГПН немає, n=17	ГПН є, n=23	p<	OR (95% CI)
Розмір відкритої АП на 1-шу добу понад 2 мм	2 (11,8%)	19 (82,6%)	0,001	35,6 (5,73–221,50)
Ібупрофенотерапія в дозі 20 мг/кг на 1-шу добу	3 (17,6%)	16 (69,6%)	0,002	10,7 (2,31–49,31)
Ібупрофенотерапія на 1-шу добу	10 (58,8%)	22 (95,7%)	0,006	15,4 (1,66–142,45)
Захворювання нирок в анамнезі матері	2 (11,8%)	13 (56,5%)	0,007	9,8 (1,80–52,85)
Хронічні вогнища інфекції в матері	8 (47,1%)	20 (87,0%)	0,009	7,5 (1,60–35,07)
Артеріальна гіпертензія вагітних	4 (23,5%)	15 (65,2%)	0,02	6,1 (1,49–25,00)
Некротичний ентероколіт на 1-шу добу	10 (58,8%)	21 (91,3%)	0,02	7,3 (1,29–41,98)
Загроза переривання вагітності	11 (64,7%)	22 (95,7%)	0,02	12,0 (1,28–112,42)
Застосування фуросеміду	7 (41,2%)	17 (73,9%)	0,05	4,1 (1,06–15,48)

Примітка. При порівнянні частот користувалися χ^2 -критерієм або точним критерієм Фішера.

предикторів для дійового правила класифікації.

Тому завдання наступного етапу логіт-моделювання ГПН полягало у видаленні менш значущих факторів. Під час застосування рангової кореляції Спірмена виявлено, що через високу корельованість із максимальною швидкістю кровотоку в інтерлобарній артерії треба вилучити з моделі (рівень відсікання становив $p \geq 0,6$) змінні мінімальної швидкості кровотоку в інтерлобарній артерії та розміру ГЗВАП. Далі через порогову корельованість із креатиніном крові видалили показники рШКФ, концентраційного індексу креатиніну, фракційної екскреції натрію та максимальної швидкості кровотоку в магістральній ренальній артерії. Отже, у формуванні логіт-моделі в якості потенційних регресорів задіяні 8 із 14 інтервальних (максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній артерії, креатинін крові, натрій сечі, ФТЕК, $RrSO_2$, індекс резистентності в інтерлобарній артерії, білок сечі, діастолічний артеріальний тиск) і всі 9 категоріальних показників.

Специфіка бінарної логіт-моделі полягає в тому, що її вхідні параметри можуть приймати будь-які значення (від мінус до плюс нескінченності), тоді як залежна змінна обмежується лише двома значеннями. Отже, тепер завдання полягає у визначенні класифікатора, згідно з яким на підставі певного набору з вищезазначених предикторів обчислюється ймовірність того, що функція логістичного відгуку приймає 0 (ГПН немає) або 1 (ГПН є).

У загальному вигляді нелінійна модель бінарного вибору ГПН має такий вигляд:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(z)}}$$

де p – ймовірність 1 (ГПН є); z – лінійна комбінація регресорів, міра повного внеску всіх використаних у моделі факторів ризику.

$$z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

де e – основа натуральних логарифмів; b_0 – константа; $b_1, b_2 \dots b_n$ – коефіцієнти регресії; $x_1, x_2 \dots x_n$ – пояснювальні змінні (регресори).

Є кілька способів пошуку параметрів логістичної регресії, але на практиці найчастіше використовується метод максимальної правдоподібності. У цьому дослідженні для визначення мінімального набору регресорів і підбору коефіцієнтів застосована пряма покрокова процедура і відношення правдоподібності, у результаті чого отримана функція регресії:

$$z_1 = 10,199 + 4,985xD - 0,77xSP$$

де D – змінна булевого типу (розмір ГЗВАП: ≤ 2 мм – 0, > 2 мм – 1);

SP – максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній артерії (см/с).

А логіт-модель розвитку ГПН у недоношених із ГЗВАП набула вигляду:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(4,985 \times D - 0,77 \times SP + 10,199)}} \quad (1)$$

Поріг відсікання становив 0,5 (якщо $p < 0,5$, пацієнт належить до кластера 0, якщо $p \geq 0,5$ – до кластеру 1).

Коефіцієнти моделі b_i відображають розмір і вектор внеску відповідного регресора. Позитивні коефіцієнти зміщують відгук моделі на користь одиниці, негативні – на користь нуля. Початковий баланс встановлюється константою, у моделі (1) вона зсуває ймовірність у напрямі ГПН. Згідно з (1), занадто великий розмір ГЗВАП спричинює ризик ГПН – z_1 підвищується на 5,0. Водночас, збільшення максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії знижує ймовірність ГПН – прискорення на 6,5 см/с зменшує z_1 на ті самі 5,0 одиниць.

Щодо розміру внеску кожного предиктора, варто його об'єктивізувати незалежно від вимі-

ру шкали. Виключно з цією, суто теоретичною метою проведено стандартизацію змінних і нову покрокову процедуру логіт-регресії. Отримані параметри $b_1=2,521$ і $b_2=-3,74$ свідчать на користь того, що максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії має більший вплив (до того ж негативний) на ймовірність ГПН, ніж діаметр ГЗВАП >2 мм. Слід ще раз наголосити, що терміни «позитивний» і «негативний» у цьому випадку не описують стану дитини, а оцінюють спроможність класифікувати одиницю, тобто ГПН.

Враховуючи, що змінна D набуває лише двох значень (0 і 1), цікавим є вивчення граничного ефекту для змінної SP. Прирівнюючи z_1 нулю, ми отримуємо поріг відсікання, а корні рівняння в цій точці функції покажуть значення предикторів, коли діагноз змінюється на 1 і навпаки.

$$10,198+4,985 \times D-0,77 \times SP=0 \Rightarrow 0,77 \times SP=10,199+4,985 \times D \Rightarrow SP \approx 13,2 \text{ якщо } D=0; SP \approx 19,7 \text{ якщо } D=1.$$

Виходячи з цього, значення максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії $\leq 13,2$ см/с навіть у разі діаметру ГЗВАП <2 мм призводить до ГПН, і, навпаки, максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії $\leq 19,8$ см/с навіть при діаметрі ГЗВАП >2 мм нівелює цей ризик.

Подальша перевірка гіпотези щодо подібності спостережених і змодельованих випадків ГПН за критерієм узгодженості Хосмера–Лемешева свідчить на користь адекватності логіт-моделі (статистика $\chi^2=5,83$; $p>0,66$). Порівняно з попередньою ітерацією моделювання псевдо- R^2 Нейджелкерка збільшився з 0,71 до 0,86, псевдо- R^2 Кокса і Снелла – з 0,53

Таблиця 3

Результати тестування логіт-моделей на навчальній вибірці

Показник інформативності логіт-моделі	Модель (1)	Модель (2)
Істинно негативний результат, n	15	15
Помилково позитивний результат, n	2	2
Помилково негативний результат, n	1	4
Істинно позитивний результат, n	22	19
Частота помилково негативних результатів, %	4,3	8,7
Частота помилково позитивних результатів, %	11,8	11,8
Позитивна діагностична цінність, %	91,7	91,3
Негативна діагностична цінність, %	93,8	88,2
Чутливість, %	95,7	91,3
Специфічність, %	88,2	88,2
Загальна точність, %	92,5	90,0

до 0,64. Наведені статистики вказують на те, що подальше ускладнення моделі недоцільне.

З огляду на те, що в діагностиці ГПН важливе місце посідає креатинін крові, а в процесі покрокової машинної процедури цей показник був виключений із логіт-моделі, нами визнано за доцільне змодельовати такий набір вхідних, щоб можна було в якості регресора дослідити креатинін крові. А для цього потрібно було тільки вилучити змінну максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії. Далі застосовано весь інструментарій логістичної регресії, описаний для моделі (1). У результаті машинної процедури до нової логіт-моделі увійшли дві змінні: на першому кроці – діаметр ГЗВАП >2 мм (у моделі (1) першим регресором обрано максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, на другому кроці – показник сироваткового креатиніну. Отримано такі рівняння:

$$z_2 = -8,488+4,138 \times D+0,106 \times CR$$

де D – змінна булевого типу (діаметр ГЗВАП: ≤ 2 мм – 0, >2 мм – 1);

CR – сироватковий креатинін (мкмоль/л).

$$p = \frac{1}{1+e^{-(4,138 \times D + 0,106 \times CR - 8,488)}} \quad (2)$$

Вивчення моделі (2) показало, що, як і в формулі (1), при діаметрі ГЗВАП >2 мм суттєво підвищується ймовірність розвитку ГПН, z_2 зростає на 4,1, що потенційно погіршується підвищенням концентрації креатиніну у крові – кожні додаткові 20 мкмоль/л креатиніну збільшують z_2 на 2,1.

Після стандартизації змінних і поновленої процедури регресії одержано $b_1=2,093$ і $b_2=2,766$. Цікаво, що, як і в моделі (1), дещо більшу пояснювальну здатність (але тепер позитивну) має коефіцієнт при інтервальної змінній. Прирівнюючи z_2 нулю, отримуємо корні рівняння в точці відсікання функції:

$$4,138 \times D+0,106 \times CR-8,488=0 \Rightarrow 0,106 \times CR=8,488-4,138 \times D \Rightarrow CR \approx 80,08 \text{ якщо } D=0; CR \approx 41,04 \text{ якщо } D=1.$$

Інакше кажучи, у разі сироваткового креатиніну $\leq 41,03$ мкмоль/л навіть ГЗВАП >2 мм не чинить істотного ризику ГПН, тоді як рівень сироваткового креатиніну $\geq 80,08$ мкмоль/л є критичним для стану нирок у недоношених за будь-якого розміру ГЗВАП.

За критерієм узгодженості Хосмера–Лемешева розподіли змодельованих і спостережених інцидентів ГПН подібні, тобто правило класифікації можна визнати досить ефективним (статистика $\chi^2=4,45$; $p>0,81$). Псевдо- R^2 Нейджелкерка в процесі ітерацій піднявся

з 0,56 до 0,80, псевдо- R^2 Кокса і Снелла — з 0,42 до 0,60. Тобто ефективність логіт-моделі (2) досить прийнятна.

Останній етап дослідження присвячено детальнішій перевірці адекватності отриманих моделей (табл. 3). Оцінюючи результати класифікації, ми дійшли висновку, що обидві моделі досить коректно диференціюють вибірки залежно від наявності ГПН.

Дещо краще розпізнавала ГПН модель, яка користувалася показником максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, найбільша різниця стосувалася негативної діагностичної значущості (5,6%), яка оцінює частку істинно негативних випадків серед усіх негативних результатів тесту. Доволі дивно, що змінюючи в моделі показник максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії на сироватковий креатинін ми дістаємо більший відсоток помилок, пов'язаних з тим, що випадки з ГПН заносяться у кластер без ГПН. Це ще раз підкреслює велику діагностичну цінність показника максимальної

швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії.

Висновки

Найбільш значущими предикторами розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП є показник максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, діаметр ГЗВАП понад 2 мм і рівень сироваткового креатиніну на 1-шу добу життя. Чутливість моделі логістичної регресії ГПН, в якій в якості пояснювальних змінних застосовують діаметр ГЗВАП та рівень креатиніну крові, становить 91%, специфічність — 88%, загальна точність — 90%. Заміна у логіт-функції креатиніну крові на максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії дає змогу підвищити чутливість моделі до 96%, а загальну точність — до 93%.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Clyman RI, Couto J, Murphy GM. (2012). Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 36 (2): 123-129. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022.
- Hodovanets Yu, Babintseva A, Nicorich S. (2014). Acute kidney injury in newborns: undersolved questions of diagnostics and stratification of the severity of pathology. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* IV. 3 (13): 89–94. doi: org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16. [Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Нікорич СІ. (2014). Гостре пошкодження нирок новонароджених: невирішені питання діагностики та стратифікації ступеня тяжкості патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* IV. 3 (13): 89–94]. doi: org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16.
- Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S et al. (2017). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 1 (3): 184–194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
- Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. (2019). Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 34 (6): 1129–1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
- McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. (2011). Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol.* 31: 51–57. doi: 10.1038/jp.2010.71.
- Nick TG, Campbell KM. Logistic regression. (2007). *Methods Mol Biol.* 404: 273–301. doi: 10.1007/978-1-59745-530-5_14.
- Obolonskyi A, Snisar V, Surkov D, Obolonska O, Kapustina O, Dereza K. (2019). Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Medicini perspektivi.* 24 (2): 33–40. doi: org/10.26641/2307-0404.2019.2.170125A.
- Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. (2018). Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front Pediatr.* 6: 62. doi: 10.3389/fped.2018.00062.
- Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG et al. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 136 (2): e463–473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
- Seo ES, Sung SI, Ahn SY, Chang YS, Park WS. (2020). Changes in Serum Creatinine Levels and Natural Evolution of Acute Kidney Injury with Conservative Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants at 23–26 Weeks of Gestation. *J Clin Med.* 9 (3): 699. doi: 10.3390/jcm9030699.
- Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 14 (1): 21–26. doi: 10.1111/chd.12727.
- Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. (2015). Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 20 (3): 164–172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.
- Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. (2019). The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32 (19): 3209–3214. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.
- Yablon OS, Savrun TI, Bertsun KT, Serheta DP, Shovkoplyas NA. (2014). Modern problems of neonatal nephrology. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* IV. 3 (13): 45–49. doi: org/10.24061/2413–4260.IV.3.13.2014.8. [Яблонь ОС, Саврун ТІ, Берцун КТ, Сергета ДП, Шовкопляс НА. (2014). Сучасні проблеми неонатальної нефрології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* IV. 3 (13): 45–49]. doi: org/10.24061/2413–4260.IV.3.13.2014.8.

Відомості про авторів:

Борисова Тамара Петрівна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>.

Оболонська Ольга Юрівна — асистент каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», лікар-неонатолог КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>.

Худяков Олександр Євгенович — к. мед. н., доц., зав. каф. патологічної фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8027-9192>.

Стаття надійшла до редакції 13.09.2020 р., прийнята до друку 8.12.2020 р.

УДК 616-053.2-056.7:612:017]-07

**С.А. Бегларян, Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко,
Ю.С. Степановський, А.М. Гильфанова, Ф.І. Лапій, Л.І. Кривець**

Створення онлайн-тесту для виявлення в дітей підозри на вроджені помилки імунітету

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 12-17. doi 10.15574/SP.2020.112.12

For citation: Beglaryan SA, Chernyshova LI, Volokha AP, Bondarenko AV et al. (2020). Creating an online test to detect the suspicion of congenital immune errors in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 12-17. doi 10.15574/SP.2020.112.12

Станом на 2020 р. відомо понад 400 нозологій первинних імунodefіцитів. У більшості дітей з такою патологією ключовий імунологічний діагноз не встановлений через відсутність патогномонічних симптомів, а також низьку настороженість медиків із причини відносної рідкості цих захворювань. Первинні імунodefіцити за умови раннього встановлення діагнозу не є фатальними, а піддаються лікуванню з можливістю повноцінного життя або повного видужання. Сьогодні інформаційні технології стали невід'ємною складовою повсякденного життя. Сучасним важливим кроком є можливість оцінити клінічну історію пацієнта через онлайн-мережу.

Мета — створити онлайн-тест, доступний і лікарям, і пацієнтам, для виявлення підозрілих випадків первинних імунodefіцитів у дітей за можливими клінічними проявами.

Матеріали та методи. Проведено збір та аналіз клінічної історії дитини щодо підозрілих проявів первинного імунodefіциту, зіставлення до віку та статі з використанням вебтехнологій (PHP, MySQL).

Результати. Міжнародні та українські розробки клінічних критеріїв підозрілого випадку на первинний імунodefіцит у дитини були трансформовані в онлайн-тест, що містить 35 клінічних запитів до батьків дитини або лікуючого лікаря, з подальшим їх аналізом щодо статі та віку дитини. Користувач тесту отримує результат ступеня настороженості щодо терміновості звернення до дитячого імунолога.

Висновки. Імунологічний онлайн-тест показав значну зацікавленість, високий відсоток виявлення підозрілих випадків первинного імунodefіциту. Тест можна використовувати в пацієнтів, які приходять на прийом або перебувають у стаціонарі.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дитяча імунологія, первинні імунodefіцити, онлайн, тест, клінічні критерії.

Creating an online test to detect the suspicion of congenital immune errors in children

S.A. Beglaryan, L.I. Chernyshova, A.P. Volokha, A.V. Bondarenko, Y.S. Stepanovskyy, A.M. Hilfanova, F.I. Lapii, L.I. Kryvets

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

As of 2020, more than 400 nosologies of primary immunodeficiencies are known. For most children with this pathology, the key immunological diagnosis remains unclear due to the lack of pathognomonic symptoms, as well as low medical alertness due to the relative rarity of these diseases. Primary immunodeficiencies are not fatal if diagnosed early, moreover, they are treatable with the possibility of a full life or complete recovery. Today, information technology has become an integral part of everyday life. The ability to evaluate a clinical patient record online is a modern important step.

Purpose — to create an online test, available to both physicians and patients, to detect suspicious cases of primary immunodeficiencies in children based on possible clinical manifestations.

Material and methods. Collection and analysis of a child's clinical record on suspicious manifestations of primary immunodeficiency, age and gender comparisons using web technologies. (PHP, MySQL).

Results. International and Ukrainian developments of clinical criteria for suspected primary immunodeficiency in a child have been transformed into an online test containing 35 clinical inquiries to a child's parents or attending physician, followed by analysis of a child's gender and age. As a result, the test user receives the result of the alertness level in terms of urgency to consult a pediatric immunologist.

Conclusions. The immunological online test showed considerable interest, a high detection rate of suspicious cases of primary immunodeficiency. The test can be used with patients who come for an appointment or with hospital patients.

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

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: pediatric immunology, primary immunodeficiencies, online, test, clinical criteria.

Создание онлайн-теста для выявления у детей подозрения на врожденные ошибки иммунитета

С.А. Бегларян, Л.И. Чернышова, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко, Ю.С. Степановский, А.М. Гильфанова, Ф.И. Лапий, Л.И. Кривець

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

По состоянию на 2020 г. известно более 400 нозологий первичных иммунодефицитов. Ключевой иммунологический диагноз у большинства детей с такой патологией остается неустановленным из-за отсутствия патогномоничных симптомов, а также низкой настороженности медиков по причине относительной редкости этих заболеваний. Первичные иммунодефициты при ранней постановке диагноза не являются фатальными, а поддаются лечению с возможностью полноценной жизни или полного выздоровления. Сегодня информационные технологии стали неотъемлемой частью повседневной жизни. Современным важным шагом является возможность оценить клиническую историю пациента через онлайн-сеть.

Цель — создать онлайн-тест, доступный и врачам, и пациентам, для выявления подозрительных случаев первичных иммунодефицитов у детей по возможным клиническим проявлениям.

Материалы и методы. Сбор и анализ клинической истории ребенка на предмет подозрительных проявлений первичного иммунодефицита, сопоставление к возрасту и полу с использованием веб-технологий (PHP, MySQL).

Результаты. Международные и украинские разработки клинических критериев подозрительного случая на первичный иммунодефицит у ребенка были трансформированы в онлайн-тест, содержащий 35 клинических вопросов к родителям ребенка или лечащему врачу, с последующим их анализом относительно пола и возраста ребенка. Пользователь теста получает результат степени настороженности по срочности обращения к детскому иммунологу.

Выводы. Иммунологический онлайн-тест показал значительную заинтересованность, высокий процент выявления подозрительных случаев первичного иммунодефицита. Тест можно использовать у пациентов, которые приходят на прием или находятся в стационаре.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: детская иммунология, первичные иммунодефициты, онлайн, тест, клинические критерии.

Вступ

Первинні імунodefіцити — це група вроджених захворювань, причиною яких є генетичні дефекти, що призводять до недостатності певних ланок імунної системи.

Вчасне виявлення дітей з первинними імунodefіцитами є проблемою в більшості країн світу. По-перше, це рідкісні захворювання. Сумарно їх кількість становить 1 випадок на 10 тис. новонароджених [13]. У різних країнах їх виявляють у 5–10 разів рідше, в Україні — 1,1 випадку на 100 тис. населення [3,6]. По-друге, більшість лікарів не має досвіду запідозрити вроджений імунodefіцит. Переважно ці хвороби не мають патогномонічних станів, також частина нозологій описані відносно недавно. Перші вроджені імунodefіцити виявлені в 1950–1960-х роках ХХ ст., у 2004 р. було відомо про 90 таких хвороб, у 2014 р. — понад 230, у 2018 р. — 354 [11]. На сьогодні відомо понад 406 первинних імунodefіцитів [2], з часом, імовірно, будуть описані нові подібні стани.

Частина первинних імунodefіцитів потребує замісної терапії імуноглобулінами, інші передбачають антибактеріальну, протигрибкову профілактику, а комбіновані імунodefіцити — трансплантацію кісткового мозку в якомога молодшому віці. Раннє виявлення пацієнтів із первинними імунodefіцитами — це шлях до збереження повноцінного життя таких дітей.

В Україні питаннями первинних імунodefіцитів широко займаються в кількох центрах. У м. Київ — це кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імуннології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО імені П.Л. Шупика), де протягом понад 20 років накопичується досвід діагностики та лікування дітей з такими станами, впроваджуються національні програми замісної терапії дітей та дорослих пацієнтів, ведеться реєстр пацієнтів України з виявленими первинними імунodefіцитами [3].

Мета дослідження — поліпшити раннє виявлення підозрілих випадків первинних імунodefіцитів у дітей за клінічними маркерами шляхом створення онлайн-тесту, доступного як для лікарів, так і для пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для створення уніфікованого тесту слугували клінічні критерії, що дають змогу запідозрити первинний імунodefіцит: 10 критеріїв Jeffrey Modell Foundation [8,9,10], 20 розширених критеріїв вродженої імунної патології, розроблених раніше авторами цієї статті [4], а також клінічні прояви пацієнтів, яких спостерігали на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імуннології НМАПО імені П.Л. Шупика у 2018–2020 рр.

Для верифікації діагнозу первинного імунodefіциту проводили клінічні, серологічні та генетичні обстеження пацієнтів. Генетична діагностика шляхом секвенування ДНК пацієнтів (імуннологічна панель 207 генів) на базі лабораторії Invitae (Каліфорнія, США) дала змогу верифікувати генотипи таких захворювань, як аутоімунний лімфопроліферативний синдром, сімейна середземноморська гарячка, гіпергамаглобулінемія-М, хвороба Брутона, різні варіанти загального варіабельного імунodefіциту, хронічна гранулематозна хвороба, комбінований імунodefіцит, синдром Луї–Барр. Під час збору анамнезу звертали увагу на вік перших проявів первинного імунodefіциту, їх характеристику і подальший розвиток симптомів.

Для технічної реалізації онлайн-тесту використовували мову вебпрограмування PHP без фреймворків та бази даних MySQL, візуальна частина — це HTML зі стилями Bootstrap CSS [1].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведен-

ня досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

До існуючих критеріїв тесту додали дату народження дитини, щоб розраховувати підозру залежно від віку пацієнта. Також важливою була стать, оскільки вроджені імунні захворювання, пов'язані з X-хромосою, характерні лише для хлопчиків.

На першому етапі провели оцінку 20 раніше розроблених критеріїв підозрілого випадку щодо первинного імунodefіциту в дітей. Для цього розробили проєкт РАПД («Раннє виявлення первинних імунodefіцитів») [12]. Проєкт проходив у різних областях України (пілотний регіон у 2017 р. — Чернігівська область). Клінічні маркери первинних імунodefіцитів ми трансформували в анкету з 18 питань, які були б зрозумілі лікарям первинної ланки (рис. 1).

Спочатку дитячі імунологи навчали лікарів-педіатрів первинної ланки критеріям вроджених імунodefіцитів. Після цього лікарі-педіатри анкетували батьків на виявлення підозри на ці захворювання в дітей. Наступний етап передбачав консультацію дитячим імунологом маленьких пацієнтів, які відповідали критеріям, указаним в анкеті. У консультації брали участь автори цього проєкту.

Аналіз результатів РАПД показав, що ми стикнулися з проблемою неточності інтерпретації педіатрами формулювань у питаннях анкети. Хоча критерії здавалися нам, як дитячим імунологам, однозначними, однак довелося їх видозмінювати. Наприклад, вказувати граничне число нейтрофілів і лімфоцитів не в абсолютних значеннях, а у відсоткових — менш точно, але більш доступно. Також, наприклад, критерій «рецидивні лихоманки без інших симптомів ГРВІ», можливо, візуально міг сприйматися як наявність ГРВІ. Тому питання анкети неодноразово видозмінювалися для різних міст Чернігівської області.

Змінені формулювання критеріїв використані у 2018 р. для розробки пробної версії (бета-версії) імунологічного онлайн-тесту. Інтернет-доступ — vadi.org.ua/test. Імунологічний онлайн-тест запланований у рамках дисертаційної та науково-пошукової роботи на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика за співучастю Всеукраїнської асоціації дитячої імунології.

Онлайн-користувач тесту, яким може бути як лікар, так і батьки дитини, вводить дату народження та стать дитини (рис. 2).

Далі користувач вводить кількісні показники анамнезу щодо клінічних випадків: пневмоній, гнійних отитів, гнійних синуситів, абсцесів шкіри, стоматитів, кандидозу, оніхомікозів, панариціїв (рис. 3).

Якщо дитина мала госпіталізацію, це вказується додатково — відкриваються поля для наступних кількісних показників — остеомієліту, менінгіту, флегмони, сепсису, інвазивного мікозу, абсцесу внутрішніх органів, гнійних лімфаденітів, парапроктитів.

Передбачено, що за наявності в користувача результатів загального аналізу крові (від 1 до 3 аналізів), певні дані вводяться в окреме поле — рівні лейкоцитів, паличкоядерних та сегментоядерних гранулоцитів, лімфоцитів, а також окремо — рівні тромбоцитів.

Наступні питання стосуються якісних клінічних даних, наявність яких можна відмітити позначкою «галочка». Це — хронічний бронхіт, бронхоектази, поширена піодермія, поширена піодермія, рецидивний фурункульоз, затримка відпадиння пуповинного залишку, погане загоєння ран, ускладнення БЦЖ-вакцинації, хронічна діарея із втратою маси тіла, рецидивні безпричинні лихоманки з показниками аналізу крові, що свідчили про запалення, рецидивні безпричинні набряки, атаксія, телеангіектазія, мікроцефалія, вроджена вада серця, ранні смерті або діагноз первинного імунodefіциту в близьких родичів.

Клінічні маркери частини питань онлайн-тесту містять уточнення та формулювання, що відрізняються від паперової анкети проєкту РАПД. Для пневмоній вказано, що це лише рентгенологічно підтверджені пневмонії, для БЦЖ-ускладнень — лише підтверджені фтизіатром. Для гнійних отитів і синуситів додатково вказано «лише гнійні». Для гнійних синуситів також розписано «гнійні гайморити + етмоїдити + фронтити» для широкого розуміння пацієнтами. Надано роз'яснення для пацієнтів щодо термінів «абсцес», «кандидоз», «оніхомікоз», «інфазивний мікоз», «панарицій», «атаксія», «теленгіектазія», «мікроцефалія». Також уточнено граничні терміни для затримки відпадиння пуповинного залишку (пізніше 14 днів), а для кандидозу — про необхідність враховувати епізоди лише після 3-місячного віку.

Медична складова на момент створення онлайн-тесту передбачає використання системи балів (від 0,5 до 2 балів) кожного клінічного прояву первинного імунodefіциту залежно від

його впливу на якість здоров'я та життя. Бали встановлені відповідно до складності за методикою, наведеною в роботі «Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes» [5].

Крім цього, системою онлайн-тесту передбачені розрахунки вікових коефіцієнтів. Система динамічних вікових коефіцієнтів розроблена відповідно до логістичного зростання та виходу з віком на «плато» кумулятивної кількості клінічних проявів у дитини з первинним імунodefіцитом.

Коефіцієнт автоматично округлюється з точністю до сотих значень відносно посекудного віку пацієнта. Від народження до виповнення 1 року — коефіцієнт поступово знижується від 4 до 2, далі до 7 років включно — поступово зменшується до 1, з 8 до 10 років включно — зберігається на рівні одиниці, а з 11 до 18 років — поступово зменшується від 1 до 0,75. Граничні коефіцієнти закладені авторами в інформаційну систему емпірично, враховуючи ряд моментів: важливість ранньої діагностики первинних імунodefіцитів (ризик тяжкої вродженої інфекції умовно вдвічі вищі за аналогічну патологію у віці 1 року), частіший початок клінічних проявів у ранньому дитячому віці та кумулятивність клінічних симптомів із віком. Це також означає, що за відсутності в анамнезі раннього віку тяжких проявів захворювань, у тому числі відсутності госпіталізацій з інфекційною патологією, а дитина вже перейшла у підлітковий вік, коефіцієнт буде навіть менший за одиницю.

Сумарний бал наявних клінічних маркерів множиться на віковий коефіцієнт, що в результаті дає вікову шкалу ризиків первинного імунodefіциту. Кілька разів бали клінічних маркерів змінювалися. Наприклад, бал кандидозу був змінений з 1 на 0,5, оскільки кандидози хоч і є тяжкими захворюваннями, ніж, наприклад, гнійний отит, але їх ризики щодо підозри на первинний імунodefіцит приблизно однакові. Але при цьому бал одного епізоду інвазивного мікозу становить 1,5.

Відповідно до введених даних імунологічний онлайн-тест здатний виявити відсутність підозри на імунodefіцит або рекомендувати звернутися до дитячого імунолога (після онлайн-тестування висвітлюються варіанти рекомендацій планового або термінового звернення). Якщо користувачеві рекомендована спеціалізована консультація, є можливість вка-

Позначити наявні покази для консультації дитячим імунологом
плюс або галочка (заповнює лікар)

- Пневмонії: 2 і більше епізодів протягом життя
- Остеомієліт, вісцеральний абсцес, менінгіт, флегмона, сепсис або інвазивний мікоз в анамнезі
- Рецидивні або хронічні гнійні отити (більше 4 епізодів), гнійні синусити, хронічний бронхіт
- Бронхоектази
- Інфекції шкіри та м'яких тканин (2 і більше епізодів): поширена піодермія, фурункули, абсцеси, гнійні лімфаденіти, панариції, параноктити
- Затримка відпадіня пуповинного залишку (пізніше 14 доби), погане загоєння ран
- Ускладнений перебіг БЦЖ-вакцинації (підтверджений фтизіатром)
- Повторні епізоди молочниці у дитини старше 3 місяців, стоматитів, оніхомікозів
- Хронічна діарея (понад 1 місяць) з синдромом мальабсорбції.
- Гематологічні порушення (у 2 та більше гемограмах):
 - тромбоцитопенія - менше $70 \cdot 10^9/l$
 - число паличок + сегментів менше 15% у формулі крові
 - число лімфоцитів менше 15% у формулі крові
- Повторна висока лихоманка без видимої причини з обов'язковою наявністю запальних змін в крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, С-реактивного білка)
- Рецидивні безпричинні незапальні набряки шкіри (набряк губ, кінцівок) або слизових оболонок (часті стенози гортані без інших проявів ГРВІ)
- Атаксія (підтверджена неврологом), особливо у поєднанні з телеангіектазіями
- Мікроцефалія (окружність голови менша 2б для відповідного віку та статі)
- Поєднання вродженої вади серця з судомами на тлі гіпокальціємії
- Наявність імунodefіциту в сімейному анамнезі або смерть дітей в родині від інфекційних / онкологічних захворювань

Рис. 1. Анкета для лікарів первинної ланки про анамнез дитини (сторінка 2 з карти учасника проекту РАПІД)

Введіть інформацію про дитину

Дата народження дитини

дені місяць рік

Стать дитини

вкажіть

Рис. 2. Скріншот частини екрана імунологічного онлайн-тесту

Вкажіть, скільки разів у дитини була якась із цих хвороб

Пневмонії (тільки рентгенологічно підтвержені)

0 разів

Гнійні отити (тільки гнійні)

0 разів

Гнійні гайморити + етмоїдити + фронтити (тільки гнійні)

0 разів

Абсцес (гнійне ураження) шкіри

0 разів

Стоматити, не пов'язані з механічними, хімічними травмами

0 разів

Кандидоз (молочниці), враховувати лише епізоди після 3-місячного віку

0 разів

Рис. 3. Скріншот частини екрана імунологічного онлайн-тесту зати дані дитини та того, хто проходив онлайн-тестування, після цього відмітити згоду на обробку персональних даних та роздрукувати рекомендаційний висновок. Введені дані зберігаються зашифрованими в серверних таблицях баз даних.

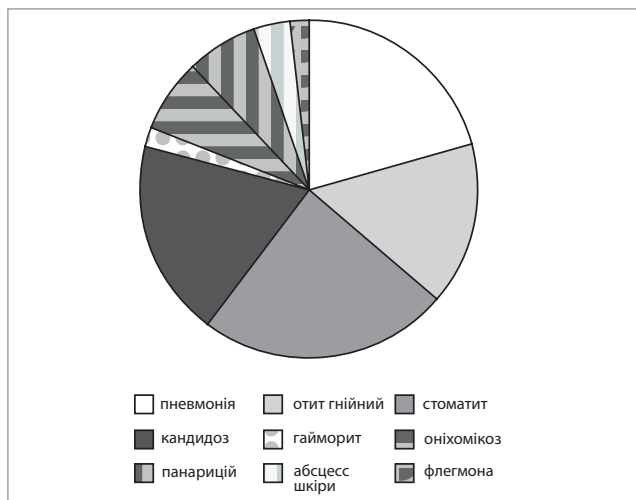


Рис. 4. Частота вибору клінічних маркерів користувачами імунологічного онлайн-тесту

Отриманий рекомендаційний висновок можна пред'явити дитячому лікареві-імунологу на очній консультації. Внизу сторінки онлайн-тесту є інтерактивна карта дитячих імунологів України з їх контактними даними, щоб пришвидшити пошук лікаря та записатися в той чи інший медичний заклад.

Оцінка частоти використання онлайн-тесту

Хоча коефіцієнти та бали онлайн-тесту на період його розробки є емпіричними, вони вже можуть давати практичні результати. Дані його використання проаналізовані за допомогою сервісу Google Analytics [7]. Протягом 10 місяців, з 20 липня 2018 року по 20 травня 2019 року, на сторінку бета-версії імунологічного тесту зайшли 14 029 осіб. З них пройшли тестування 6 182 особи. Основна кількість відвідувань тесту зафіксована після публікацій тесту в мережі Фейсбук, тобто соціальні мережі є ефективним способом інформування про проблему вроджених імунодефіцитів і можливість перевірити дитину на підозрілий випадок.

У серверну базу даних тесту користувачі зберегли інформацію про підозрілі випадки первинного імунодефіциту 42 (0,68%) осіб, із них 40 дітей.

Слід зазначити, що жінки активніше за чоловіків цікавилися тестом (пройшли тестування 90,8% жінок, 9,2% чоловіків, а дані підозрілих випадків зберегли 39 мам та 1 батько). Вік опитуваних: 1,6% — 21±3 роки, 52% —

30±5 років, 38% — 40±5 років, 6,6% — 50±5 років, 1,7% — 60±5 років. Переважна зацікавленість була до дітей віком до 10 років.

Більшість тих, хто пройшов тестування, були з України. Проте, незважаючи на доступність тільки українською та російською мовами, тестування пройшли користувачі з 44 країн. Усі пацієнти, результати яких збережені їхніми батьками, — з України.

Клінічні маркери, які найчастіше обиралися користувачами тесту, наведено на рис. 4. Пневмонії та гнійні отити зустрічалися серед провідних критеріїв первинного імунодефіциту. Маркери кандидозу, стоматиту також обиралися часто.

Показник виявлення імунологічним онлайн-тестом підозрілих випадків вродженої імунної патології можна порівнювати з даними, наведеними іншими дослідниками з використанням комп'ютерного сортування, в роботі яких проаналізовано госпіталізації 187 093 пацієнтів нью-йоркської клініки та виявлено підозрілі випадки первинного імунодефіциту у 533 (0,28%) дітей і дорослих [5]. Серед 2 745 опитувань нашим онлайн-тестом виявлено 42 (0,68%) підозрілі випадки первинного імунодефіциту.

Станом на 2020 рік імунологічний онлайн-тест доступний для користування як лікарям, так і батькам пацієнтів, має зручний доступ через мережу Інтернет. Збережені дані дітей з підозрілими випадками вродженого імунодефіциту можна використати для пришвидшення звернення до дитячого імунолога.

Висновки

Імунологічний онлайн-тест показав значну зацікавленість, високий відсоток виявлення підозрілих випадків первинного імунодефіциту. Тест можна використовувати з пацієнтами, які приходять на прийом або госпіталізовані. Також у найближчій перспективі заплановано уточнити вікові коефіцієнти клінічних критеріїв тесту на основі аналізу українського реєстру пацієнтів із первинними імунодефіцитами. З виявленням нових нозологій імунодефіцитів онлайн-тест матиме постійне підґрунтя для доопрацювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bootstrap CSS. (2020). Build fast, responsive sites with Bootstrap. URL: <https://getbootstrap.com>.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 40 (1): 66–81.
3. Chernyshova LI, Bondarenko AV, Kostiuchenko LV, Savvo OM, Volokha AP, Rabosh OV. (2015). Epidemiology of Primary Immunodeficiencies in Ukraine According to Patients' Registry. *Za red. Chernyshova LI, Zdorovie Rebionka.* 7: 16–23. [Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Костюченко ЛВ, Савво ОМ, Волоха АП, Рабош ОВ. (2015). Епідеміологія первинних імунodefіцітів в Україні за даними реєстру пацієнтів. *За ред. Л.І. Чернишова. Здоровье ребенка.* 7: 16–23].
4. Chernyshova LI, Bondarenko AV, Volokha AP. (2015). Criteria for a Suspicious Case of Primary Immunodeficiency in Children (indications for Required Referral to Paediatric Immunologist). Informative letter on healthcare innovations: 226. [Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Во-лоха АП. (2015). Критерії підозрілого випадку щодо первинного імунodefіціту у дітей (покази до обов'язкового направлення до дитячого імунолога). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я: 226].
5. Cunningham-Rundles C. (2004). Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *Za red. Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. J Allergy Clin Immunol.* 113: 747–755.
6. Edgar JD, Buckland M, Guzman D. (2014). The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008–2012. *Clin Exp Immunol.* 175: 68–78.
7. Google. (2020). Google Analytics. URL: <https://analytics.google.com>.
8. Modell V. (2011). Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) — diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Modell V, Gee B, Lewis DB et al. Immunol Res.* 51: 61–70.
9. Modell V. (2016). Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Za red. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Immunol Res.* 64: 736–753.
10. Modell V. (2018). Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Za red. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Immunol Res.* 66: 367.
11. Picard C. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Za red. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W. Journal of Clinical Immunology.* 38: 96–128.
12. Project RAPID. (2017). NGO «Ukrainian Association of Pediatric Immunology». [Проект РАПІД. Громадська організація «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»]. URL: <https://www.vadi.org.ua/rapid>.
13. Rosen F, Eibl M, Roifman C. (1999). Primary Immunodeficiency Diseases Report of an IUIS Scientific Committee. *Clinical and Experimental Immunology. Clin Exp Immunol.* 118: 1–28.

Відомості про авторів:

Бегларян Степан Арутюнович — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-6970-379X>.

Чернишова Людмила Іванівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9880-250X>.

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Бондаренко Анастасія Валеріївна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

Степановський Юрій Степанович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-6339-5490>.

Гільфанова Анна Михайлівна — к.мед.н., асистентка каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>.

Лапій Федір Іванович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +380 (44) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-7293-3091>.

Кривець Людмила Іванівна — заст. гол. лікаря Чернігівської обласної дитячої лікарні. Адреса: м. Чернігів, вул. Пирогова, 16; тел. +380 (46) 27-747-97.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2020 р., прийнята до друку 30.11.2020 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

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

О.О. Власов

Клінічний аналіз вітальних показників у новонароджених і немовлят із хірургічною патологією при різних видах анестезіологічного супроводу

КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 18-25. doi 10.15574/SP.2020.112.18

For citation: Vlasov AA. (2020). Clinical analysis of vital indicators in newborns and infants with surgical pathology with different types of anesthesiological support. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 18-25. doi 10.15574/SP.2020.112.18

Природжені вади розвитку найчастіше зустрічаються у новонароджених і дітей першого року життя та потребують хірургічної корекції в перші години / дні життя. Хірургічні втручання на тлі тяжких захворювань і вад розвитку можуть призвести до катаболічного стресу, розладів кровообігу і дихання, метаболізму, водно-електролітного, білкового і кислотно-лужного станів, які відображаються на показниках вітальних функцій.

Мета — провести клінічний аналіз показників вітальних функцій у новонароджених і немовлят із природженою хірургічною патологією при різних видах комбінованої анестезії.

Матеріали та методи. До ретроспективного дослідження залучено 150 новонароджених і немовлят із природженими вадами розвитку хірургічного профілю залежно від анестезії (інгалаційне + регіональне знеболення — I група (50 дітей); інгалаційне + внутрішньовенне знеболювання — II група (50 дітей); тотальне внутрішньовенне — III група (50 дітей)). Проаналізовано показники периферійної та церебральної оксиметрії, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і дихання.

Результати. Мінімальний показник церебральної оксиметрії виявлено з лівої півкулі мозку — $50,57 \pm 16,66$ дітей I групи, що може бути несприятливим прогностичним фактором у подальшому відновленні та впливу на когнітивні функції головного мозку дитини. Периферійна сатурація не була критично зниженою на всіх етапах спостереження, за винятком отриманого зменшення показника у дітей I групи порівняно з III групою на етапі індукції в наркоз ($97,79 \pm 2,45$ проти $98,79 \pm 1,63$, при $p=0,0194$ відповідно) і в максимально болісний момент хірургічного втручання ($96,29 \pm 3,47$ проти $98,10 \pm 2,47$, при $p=0,0368$). У дітей, які отримували комбіноване внутрішньовенне знеболювання двома препаратами, відзначено збільшення середнього артеріального тиску від початку оперативного лікування до відновлення дитини після хірургічного втручання ($49,49 \pm 10,71$; $56,18 \pm 8,05$ відповідно, при $p < 0,01$).

Висновки. Серед обстежених груп найуразливішими до патологічних змін показників вітальних функцій були діти, яким анестезіологічний супровід забезпечували інгалаційним знеболюванням севораном із регіональною анестезією.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, немовлята, природжені вади розвитку, комбінована анестезія, вітальні показники.

Clinical analysis of vital indicators in newborns and infants with surgical pathology with different types of anesthesiological support

A.A. Vlasov

КП «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» DOS», Dnipro, Ukraine

Congenital defects are more common in newborns and children of the first year of life and require surgical correction in the first hours, days of life. Surgical interventions against the background of serious diseases and malformations can lead to catabolic stress, circulatory and respiratory disorders, metabolism, water-electrolyte, protein and acid-base states, which are reflected in the indicators of vital functions.

Purpose — to conduct a clinical analysis of indicators of vital functions in newborns and infants with congenital surgical pathology with various types of combined anesthesia.

Materials and methods. A retrospective study included 150 newborns and infants with congenital malformations of the surgical profile, depending on the anesthesia (inhalation + regional anesthesia — group I (50 newborns); inhalation + intravenous anesthesia — group II (50 newborns); total intravenous — group III (50 newborns)). The parameters of peripheral and cerebral oximetry, blood pressure, heart rate and respiration were analyzed.

Results. The minimum indicator of cerebral oximetry was noted in the left brain hemisphere of children of the II group — 50.57 ± 16.66 , which may be an unfavorable prognostic factor in further recovery and influence on the cognitive functions of the child's brain. Peripheral saturation did not critically decrease at all stages of observation. With the exception of the resulting decrease in the indicator in children of group I compared with group III at the stage of induction into anesthesia (97.79 ± 2.45 versus 98.79 ± 1.63 , at $p=0.0194$, respectively) and at the most painful moment of surgical intervention (96.29 ± 3.47 versus 98.10 ± 2.47 , with $p=0.0368$). In children who received combined intravenous anesthesia with two drugs, there was an increase in mean arterial pressure from the beginning of surgical treatment to the child's recovery after surgery (49.49 ± 10.71 ; 56.18 ± 8.05 , respectively, at $p < 0.01$).

Conclusions. Among the surveyed groups, the most vulnerable to pathological changes in vital function indicators were children for whom anesthetic support was provided by inhalation anesthesia with sevoflurane with regional anesthesia.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: newborns, infants, congenital malformations, combined anesthesia, vital indicators.

Клинический анализ витальных показателей у новорожденных и младенцев с хирургической патологией при различных видах анестезиологического сопровождения

А.А. Власов

КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДОС», г. Днепр, Украина

Врожденные пороки чаще встречаются у новорожденных и детей первого года жизни и требуют хирургической коррекции в первые часы / дни жизни. Хирургические вмешательства на фоне тяжелых заболеваний и пороков развития могут привести к катаболическому стрессу, расстройствам кровообращения и дыхания, метаболизма, водно-электролитного, белкового и кислотно-щелочного состояний, которые отражаются на показателях витальных функций.

Цель — провести клинический анализ показателей витальных функций у новорожденных и младенцев с врожденной хирургической патологией при различных видах комбинированной анестезии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 150 новорожденных и младенцев с врожденными пороками развития хирургического профиля в зависимости от анестезии (ингаляционное + региональное обезболивание — I группа (50 детей); ингаляционное + внутривенное обезболивание — II группа (50 детей); тотальное внутривенное — III группа (50 детей)). Проанализированы показатели периферической и церебральной оксиметрии, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания.

Результаты. Минимальный показатель церебральной оксиметрии отмечен с левого полушария мозга детей I группы — $50,57 \pm 16,66$, что может быть неблагоприятным прогностическим фактором в дальнейшем восстановлении и влиянием на когнитивные функции головного мозга ребенка. Периферическая сатурация не была критически снижена на всех этапах наблюдения, за исключением полученного уменьшения показателя у детей I группы по сравнению с III группой на этапе индукции в наркоз ($97,79 \pm 2,45$ против $98,79 \pm 1,63$, при $p=0,0194$ соответственно) и в максимально болезненный момент хирургического вмешательства ($96,29 \pm 3,47$ против $98,10 \pm 2,47$, при $p=0,0368$). У детей, получавших комбинированное внутривенное обезболивание двумя препаратами, отмечено увеличение среднего артериального давления от начала оперативного лечения к восстановлению ребенка после хирургического вмешательства ($49,49 \pm 10,71$, $56,18 \pm 8,05$ соответственно, при $p < 0,01$).

Выводы. Среди обследованных групп наиболее уязвимыми к патологическим изменениям показателей витальных функций были дети, которым анестезиологическое сопровождение обеспечивалось ингаляционным обезболиванием севораном с региональной анестезией.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденные, младенцы, врожденные пороки развития, комбинированная анестезия, витальные показатели.

Вступ

Природжені вади розвитку (ПВР) належать до числа патологій, що найчастіше зустрічаються в новонароджених і дітей першого року життя та потребують хірургічної корекції в перші години / дні життя. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно народжується дітей з ПВР у межах 4–6%, летальність при цьому становить до 30–40%. Серед новонароджених частота ПВР, що виявляються відразу після народження, становить від 2,5% до 4,5%, а патологічні порушення на тлі ПВР протягом першого року життя досягають 5% [6,10,12]. Діти з ПВР є пацієнтами високого ризику. За даними літератури, у структурі перинатальної та малюкової смертності в розвинених країнах Європи та Північної Америки ПВР посідають перші місця [10,12]. Так, наприклад, летальність у новонароджених з атрезією стравоходу, гастрошизисом, діафрагмальними грижами залишається досить високою і становить 20–80% [3,5,6]. Відомо, що в 40–50% дітей з аномаліями розвитку можна зберегти життя за своєчасної діагностики та хірургічної корекції природженого дефекту в перші години життя дитини за умови якісної анестезії до-, під час операції, а також медичного супроводу в перед- і післяопераційний періоди [3,5,6].

Операція дає змогу провести радикальну корекцію вади розвитку у новонародженого, але відразу не усуває комплексу патофізіологічних змін, пов'язаних з основною, супутньою патологією і фоновим станом дитини [5,6]. Доношені та недоношені новонароджені реагують на тканинні пошкодження або запалення змінами поведінки і рефлексів, вини-

кненням автономних і гормонально-метаболических реакцій стресового типу. Діти мають високий ризик розвитку гіпотензії та зниження серцевого викиду під час анестезії у зв'язку з поганою еластичністю шлуночків серця, неадекватною реакцією симпатичної нервової системи і підвищенням сприйнятливості до дії міокардіодепресантів на інгаляційні анестетики [3,11]. У новонароджених і немовлят хірургічні втручання на тлі тяжких захворювань і вад розвитку можуть призвести до катаболічного стресу, розладів кровообігу і дихання, метаболізму, водно-електролітного, білкового і кислотно-лужного станів, які відображаються на показниках витальних функцій, підтверджених лабораторними й біохімічними даними.

Мета дослідження — провести клінічний аналіз показників витальних функцій у новонароджених і немовлят із природженою хірургічною патологією при різних видах комбінованої анестезії.

Матеріали та методи дослідження

До ретроспективного дослідження залучено 150 новонароджених (віком від 0 до 28 днів) і немовлят (віком від 28 днів до 12 місяців) із ПВР, яким виконано хірургічне лікування у м. Дніпрі у 2019 р. За характером ПВР у дослідженні взяли участь діти з патологією, наведеною в таблиці 1. Найчастіше серед природжених аномалій зустрічалися непрохідність кишечника (24%) і пухлини черевної порожнини (21,3%).

Сформовано 3 групи залежно від типу комбінованої анестезії при хірургічній корекції аномалій: I (50 дітей з ПВР) група — інгаляційна (севоран) + регіональне знеболювання;

Таблиця 1

Види природжених вад у дітей, абс. (%)

Природжені вади	Вади стравоходу	Непрохідність кишечника	Ембріональна грижа	Гастрошизис	Пухлини	Кишкові вади	Аноректальні вади	Вади легенів	Усього
Кількість дітей	14 (9,3)	36 (24)	7 (4,7)	9 (6)	32 (21,3)	14 (9,3)	17 (11,3)	21 (14)	150 (100)

II (50 дітей з ПВР) група – інгаляційна (сево-ран) + внутрішньовенне знеболювання (фентаніл); III (50 дітей з ПВР) група – тотальна внутрішньовенна анестезія двома препаратами: знеболювальним (фентаніл) і медикаментозним сном на тлі внутрішньовенної ін'єкції гіпнотиків (20% оксибутират натрію). Проведено операції: торакальні, урологічні, абдомінальні.

Ретроспективну оцінку в дослідженні проведено за такими етапами: 1) до хірургічного лікування та анестезіологічного супроводу (I етап); 2) уведення дитини в наркоз (II етап); 3) травматичний етап операції: середина операції або максимально болісний етап хірургічного втручання (III етап); 4) післяопераційний період (протягом 1 год після транспортування дитини до відділення інтенсивної терапії) (IV етап); 5) через 24 год після операції (V етап). На I і IV–V етапах проведено обстеження дітей: частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД), артеріальний тиск (АТ), погодинний діурез, загальний аналіз крові, глюкоза крові, лактат крові, кислотно-лужний стан, електроліти; інструментальне ультразвукове дослідження головного мозку з доплером, ближня інфрачервона спектроскопія (Near-Infrared Spectroscopy – NIRS – rSO₂), пульсоксиметрія (SpO₂). На II–III етапах визначено клінічні показники в дітей усіх груп дослідження, даних церебральної та тканинної оксигенації. Вимірювання вітальних показників проведено монітором Nihon Kohden (Japan), NIRS – апаратом «Somanetics INVOS 5100 C» (США).

Нормальні діапазони обраних показників враховано в межах: NIRS – rSO₂ – для новонароджених і немовлят – від 75% до 95%; для SpO₂ – від 95 до 100%; артеріальний тиск – для новонароджених: систолічний – від 60 до 96 мм рт. ст.; діастолічний – від 40 до 65 мм рт. ст.; для немовлят: систолічний – від 90 до 112 мм рт. ст.; діастолічний – від 50 до 75 мм рт. ст. [2,7].

Обробку даних проведено методом варіаційної статистики. Оскільки при більшій кількості порівнянь критерій Ньюмена–Кейлса дає точнішу оцінку ймовірності альфа, застосовували

двосторонні тести значущості та альфа був встановлений для $p < 0,05$. Поправки Бонферроні використано для вирішення множинних порівнянь.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Природжені захворювання в дітей, які потребували оперативного лікування, розподілилися таким чином: абдомінальні операції – 98 (67%), торакальні – 26 (18%), урологічні – 23 (15%) випадки (рис.).

Досліджувані новонароджені з ПВР за масою тіла і віком по групах на момент госпіталізації до стаціонару з приводу хірургічної корекції розподілилися таким чином (табл. 2). Достовірних відмінностей між групами не виявлено. У всіх групах дітей превалювала маса тіла понад 3000 г, а постнатальний вік при госпіталізації до дитячого хірургічного стаціонару досягав 2 тижнів.

Насичення крові киснем має велике значення під час будь-якої операції, особливо в дитячому віці. Знижений об'ємний кровообіг у тканині (ішемія) або знижений вміст кисню в артеріальній крові (гіпоксія) формують тканинний дефіцит кисню, при якому страждають усі органи та системи дитини, особливо уразливими є нирки, кишечник, головний мозок. Відомо, що одним із перших компенсаторних механізмів, спрямованих на ліквідацію тканинного дефіциту O₂, є збільшення його екстракції з током крові. Результатом підвищеної тканинної екстракції кисню є неминуче зниження вмісту кисню у венозній крові, яка відтікає, насамперед тієї його фракції, яка пов'язана з гемоглобіном. З огляду на важливість цих патофізіологічних процесів і їх неминучість при хірургічній корекції ПВР, доцільно провести моніторинг периферійної та центральної оксиметрії методами пульсоксиметрії та ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS), що дає

зможу оцінити кількісно відсоток насичення гемоглобіну киснем [4,7,9].

NIRS – метод безперервного цілодобового неінвазивного вимірювання регіонарного насичення киснем тканин, зокрема головного мозку – церебральна оксиметрія (ЦО), в основі якого лежить принцип оптичної спектроскопії із застосуванням інфрачервоного світла з діапазоном від 650 нм до 1100 нм [7]. Світловий промінь цього діапазону, з одного боку, проникає через скальп, кістки склепіння черепа і мозкової речовини. З іншого боку, цей діапазон світла вибірково поглинається специфічними молекулами хромофорів, до яких відносяться окси- і дезоксигемоглобін, цитохром-С-оксидаза та деякі інші. Слід зазначити, що зміст окси- і дезоксигемоглобіну в мозковій тканині в 10 разів перевершує зміст всіх інших хромофорів. Метод дає змогу оцінити кисневий статус гемоглобіну в судинах досліджуваної зони головного мозку, що зближує його з методом пульсової оксиметрії та добре відомий у неонатології протягом 10–15 років [2,9].

Морфометричне дослідження головного мозку показало, що приблизно 85% обсягу його судинного русла доводиться на венозні судини, 10% – на артерії, близько 5% – на капіляри [8]. З цього випливає, що метод ЦО дає змогу оцінити оксидативний статус (насичення гемоглобіну киснем) головним чином у крові церебральних венозних судин, що дозволяє якісно моніторувати стан мозкового кровотоку в дітей на усіх етапах до, протягом і після оперативного втручання, а показники використовувати як аналіти контролю.

У дослідженні, наведеному в цій статті, рівень насичення головного мозку дітей по групах залежно від анестезіологічного супроводу наведено в таблиці 3.

Аналіз отриманих даних показав динамічне зниження церебральної оксигенації в дітей усіх

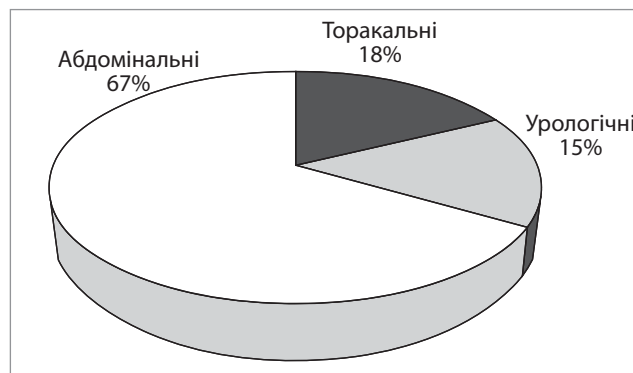


Рис. Структура видів хірургічних операцій природжених аномалій у дітей

груп незалежно від обраного виду анестезіологічного супроводу при хірургічному втручанні ($p > 0,05$). На початку оперативного втручання rSO_2 з обох півкуль коливалася в межах 77–82%.

На II етапі операції, коли пацієнт на штучній вентиляції легень і його життєві функції організму повністю залежать від базових показників насичення крові киснем та препаратів анестезії, rSO_2 стрімко знижується з максимальним зменшенням на III стадії операції, яка характеризується найбільш травматичним і болісним моментом для пацієнта.

Причому достовірних відмінностей між групами дітей не визначено, $p > 0,05$. Однак найбільш уразливими до гіпоксії та ішемії мозку були діти I групи на III етапі операції. Мінімальний показник ЦО відзначено з лівої півкулі мозку – $50,57 \pm 16,66$, що може бути несприятливим прогностичним фактором у подальшому відновленні дитини.

У подальшому через 1 год після операції (IV етап дослідження) діти I групи, які отримували комбіновану анестезію севораном із регіональним знеболюванням, демонстрували гірші показники церебральної оксиметрії порівняно з дітьми II і III груп (rSO_2 правої півкулі

Таблиця 2

Маса тіла і вік дітей на момент госпіталізації з приводу хірургічного лікування, $M \pm m$

Показник	Група			P
	I (n=50)	II (n=50)	III (n=50)	
Маса, г	$3185,53 \pm 1173,27$	$3019,88 \pm 896,38$	$3202,06 \pm 816,17$	0,4342* 0,9356** 0,2954***
Вік, доба життя	$14,33 \pm 23,95$	$15,89 \pm 17,39$	$12,84 \pm 18,97$	0,7109* 0,7336** 0,4071***

Примітки: * – P між I+II групами; ** – P між I+III групами; *** – P між II+III групами.

Таблиця 3

Показники церебральної оксиметрії (rSO₂) у дітей при різних видах анестезіологічного супроводу залежно від етапів операції, M±m

Етап операції	Група						P	
	I (n=50)		II (n=50)		III (n=50)			
	правої півкулі	лівої півкулі	правої півкулі	лівої півкулі	правої півкулі	лівої півкулі	правої півкулі	лівої півкулі
Початок	78,51±13,11	77,04±13,51	79,35±11,07	78,57±11,46	81,82±8,93	80,06±9,91	0,7336* 0,1479** 0,2272***	0,5468* 0,2101** 0,4931***
Індукція	70,92±13,51	69,08±13,99	72,42±10,97	71,14±11,03	73,06±9,54	71,82±9,52	0,5682* 0,3904** 0,7539***	0,4201* 0,2610** 0,7469***
Травматичний	53,37±15,98	50,57±16,66	54,41±12,69	51,71±15,25	55,98±11,73	54,10±12,04	0,7219* 0,3587** 0,5260***	0,7239* 0,2322** 0,3919***
Після операції	56,84±12,27	57,53±13,32	64,53±12,54	65,49±12,35	66,53±11,72	67,51±11,44	0,0028* 0,0001** 0,4167***	0,0028* 0,0001** 0,4029***
Через 24 год після операції	73,27±13,57	74,45±16,13	79,78±10,18	80,77±9,46	79,55±11,07	80,82±11,45	0,0086* 0,0137** 0,9170***	0,0199* 0,0265** 0,9847***

Примітки: * – P між I+II групами; ** – P між I+III групами; *** – P між II+III групами.

в I групі – 56,84±12,27, rSO₂ лівої півкулі в I групі – 57,53±13,32, p=0,0001; 0,0028), тоді як не виявлено відмінностей показника між II і III групами (p=0,4167; 0,4029).

Відомо, що церебральна гемодинаміка першою реагує на ноцицептивний подразник під час больових етапів операції, що слід враховувати, обираючи тактику оперативного втручання та корекції анестезії [1]. Тому важливо моніторувати наповнення лівої і правої півкулі мозку киснем, адже за визначенням ступеня насичення гемоглобіну киснем у венозній крові можна діагностувати церебральну ішемію і гіпоксію.

Після хірургічного втручання через 24 год у дітей II та III груп скоріше відновлювалася церебральна оксигенація до фізіологічного стану порівняно з I групою (p=0,0086, 0,0137).

Аналіз стану периферійної оксиметрії методом пульсоксиметрії в обстежених дітей при різних видах комбінованої анестезії не виявив значущих відмінностей. Дані наведено в таблиці 4.

Загалом, периферійна сатурація новонароджених і немовлят із ПВР критично не знижувалася на всіх етапах спостереження, за винятком отриманого зменшення SpO₂ у дітей I групи порівняно з III групою на етапі індукції

Таблиця 4

Показники пульсоксиметрії (SpO₂) у дітей при різних видах анестезіологічного супроводу залежно від етапів операції, M±m

Етап операції	Група			P
	I (n=50)	II (n=50)	III (n=50)	
Початок	98,27±2,01	98,31±1,97	96,82±1,23	0,9193* 0,4832** 0,4708***
Індукція	97,79±2,45	98,39±1,69	98,79±1,63	0,1673* 0,0194** 0,2275***
Травматичний	96,29±3,47	97,37±3,4	98,10±2,47	0,2837* 0,0368** 0,3106***
Після операції	95,76±3,41	95,63±3,47	96,92±2,94	0,8607* 0,0736** 0,0507***
Через 24 год після операції	96,88±2,77	96,39±2,75	96,79±3,66	0,3818* 0,9011** 0,5339***

Примітки: * – P між I+II групами; ** – P між I+III групами; *** – P між II+III групами.

Таблиця 5

Артеріальний тиск середній у дітей при різних видах анестезіологічного супроводу залежно від етапів операції, М±m

Етап операції	Група			P
	I (n=50)	II (n=50)	III (n=50)	
Початок	51,22±12,95	49,37±10,69	49,49±10,71	0,79498* 0,9387** 0,8376***
Індукція	50,61±10,13	48,78±10,74	53,22±9,59	0,8631* 0,7824** 0,8943***
Травматичний	51,04±10,52	48,96±9,81	54,37±11,38	0,9298* 0,7349** 0,7923***
Після операції	50±11,88	49,49±10,08	56,61±12,40	0,7264* 0,1775** 0,0721***
Через 24 год після операції	49,63±8,95	50,29±11,72	56,18±8,05	0,3528* 0,3639** 0,8396***

Примітки: * – P між I+II групами; ** – P між I+III групами; *** – P між II+III групами.

Таблиця 6

Частота серцевих скорочень у дітей при різних видах анестезіологічного супроводу залежно від етапів операції, М±m

Етап операції	Група			P
	I (n=50)	II (n=50)	III (n=50)	
Початок	131,29±14,57	128,10±11,84	133,20±17,12	0,7991* 0,2511** 0,1519***
Індукція	132,02±13,92	140,57±19,39	131,88±17,39	0,1629* 0,0156** 0,2389***
Травматичний	127,98±13,77	134,02±18,43	136,10±15,37	0,0898* 0,0039** 0,2907***
Після операції	135,47±17,29	130,53±13,74	139,31±15,37	0,6805* 0,4238** 0,7044***
Через 24 год після операції	131,10±13,18	134,58±15,71	140,55±16,94	0,3047* 0,1765** 0,7040***

Примітки: * – P між I+II групами; ** – P між I+III групами; *** – P між II+III групами.

в наркоз (97,79±2,45 проти 98,79±1,63, при $p=0,0194$ відповідно), у максимально болісний момент хірургічного втручання (96,29±3,47 проти 98,10±2,47, при $p=0,0368$), а також у дітей II групи порівняно з III групою після операції (95,63±3,47 проти 96,92±2,94 відповідно, при $p=0,0507$). Наведені результати I групи свідчать про більшу кисневу залежність дітей при аналгезії севораном у комбінації з регіональним знеболюванням, що обумовлено механізмом дії наркозу на організм дитини, але й не виключає больового синдрому під час операції.

Наступними досліджуваними показниками вітальних функцій дітей були середній АТ, ЧСС і ЧД. Дані по групах наведено в таблицях 5, 6, 7.

Аналіз показників середнього АТ обстежених груп дітей значущих відмінностей не виявив (табл. 5). Однак саме в III групі дітей, які отримували комбіноване внутрішньовенне знеболювання двома препаратами, достовірно збільшився середній АТ від початку оперативного лікування до відновлення дитини після хірургічного втручання (49,49±10,71 –

Таблиця 7

Частота дихання в дітей при різних видах анестезіологічного супроводу залежно від етапів операції, $M \pm m$

Етап операції	Група			P
	I (n=50)	II (n=50)	III (n=50)	
Початок	39,29±7,62	39,25±9,24	34,84±5,58	0,2318* 0,7927** 0,4167***
Індукція	37,47±7,32	39,69±8,20	35,86±9,19	0,0416* 0,7876** 0,6887***
Травматичний	38,84±9,17	36,89±5,09	35,53±7,99	0,0454* 0,5151** 0,1986***
Після операції	39,71±7,91	38,63±7,88	34,14±5,49	0,0156* 0,1621** 0,5078***
Через 24 год після операції	36,96±4,97	38,35±8,29	35,82±10,19	0,3188* 0,8775** 0,3141***

Примітки: * – P між I+II групами; ** – P між I+III групами; *** – P між II+III групами.

на I етапі; $56,18 \pm 8,05$ – на V етапі, при $p < 0,01$.

Значущих відмінностей не встановлено при оцінці результатів ЧСС у дітей обстежених груп (табл. 6), тільки у двох випадках виявлено достовірну залежність показника від виду анестезіологічного супроводу та етапу оперативного втручання. В момент індукції в наркоз у дітей III групи спостерігалось зниження ЧСС відносно від показника серцевої діяльності в немовлят I групи ($131,88 \pm 17,39$ – у III групі проти $132,02 \pm 13,92$ – у I групі, при $p = 0,0156$). Тоді як у максимально болісний момент операції саме в дітей I групи зменшилася ЧСС порівняно з III групою ($127,98 \pm 13,77$ і $136,10 \pm 15,37$ відповідно при $p = 0,0039$) та II групою ($134,02 \pm 18,43$, при $p = 0,0898$).

Оцінювати показник частоти дихання в дітей обстежених груп складно, оскільки вони на всіх етапах (I–V) спостереження знаходилися на контрольованій респіраторній підтримці. Відзначено достовірне збільшення ЧД у дітей I групи порівняно з II групою від індукції в наркоз до етапу після операції ($p = 0,0416$; $0,0454$; $0,0156$), що, можливо, обумовлено спробою лікаря анестезіолога компенсувати кисневу залежність у дітей I групи протягом оперативного втручання та після нього. Однак слід враховувати ще й синергізм дії комбінації севорана та бензодіазепінів і опіоїдів, що може призводити до зниження ЧСС, АТ і ЧД. Така тенденція відмічалася у II групі спостереження (АТ, ЧСС).

Висновки

У результаті проведеного дослідження визначено таке:

Серед обстежених груп дітей з ПВР хірургічного профілю, які потребували оперативного втручання й комбінованого знеболювання, найуразливішими до патологічних змін показників вітальних функцій були новонароджені та немовлята, яким анестезіологічний супровід забезпечували інгаляційним знеболюванням севораном із регіональною анестезією, що свідчить про більшу кисневу залежність дітей та не виключає больового синдрому.

Найуразливішими до гіпоксії та ішемії мозку були діти I групи в максимально травматичний момент операції. Мінімальний показник ЦО rSO_2 виявлено з лівої півкулі мозку – $50,57 \pm 16,66$, що може бути несприятливим прогностичним фактором у подальшому відновленні та впливу на когнітивні функції головного мозку дитини.

Периферійна сатурація новонароджених і немовлят із ПВР критично не знижувалася на всіх етапах спостереження, за винятком отриманого зменшення SpO_2 у дітей I групи порівняно з III групою на етапі індукції в наркоз ($97,79 \pm 2,45$ проти $98,79 \pm 1,63$, при $p = 0,0194$ відповідно), у максимально болісний момент хірургічного втручання ($96,29 \pm 3,47$ проти $98,10 \pm 2,47$, при $p = 0,0368$).

У дітей, які отримували комбіноване внутрішньовенне знеболювання двома препаратами, виявлено достовірне збільшення середнього АТ від початку оперативного ліку-

вання до відновлення дитини після хірургічного втручання ($49,49 \pm 10,71$, $56,18 \pm 8,05$ відповідно, при $p < 0,01$). Значущих відмінностей показників середнього АТ, ЧСС, ЧД між групами обстеження не встановлено.

Отримані дані потребують подальшого аналізу, обґрунтування та визначення кореляційних взаємозв'язків.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alekseeva EA. (2015). Tserebralnaya oksimetriya v sostave monitoringa intraoperatsionnogo perioda i intensivnoy terapii u detey. Avtoref dis kand med nauk: 25. [Алексеева ЕА. (2015). Церебральная оксиметрия в составе мониторинга интраоперационного периода и интенсивной терапии у детей. Автореф дис канд мед наук: 25]. URL: <http://medical-diss.com/medicina/tserebralnaya-oksimetriya-v-sostave-monitoringa-intraoperatsionnogo-perioda-i-intensivnoy-terapii-u-detey#ixzz6jhuvmqji>.
2. Balaguru D, Myatt M, Passi V, Hashmi S and others. (2010). Normal values of regional oxygen saturation index (rSO₂) in children using near infra-red spectroscopy (NIRS) Vary With Age. Circulation. 122: A10147. URL: https://www.researchgate.net/publication/267911586_Normal_Values_of_Regional_Oxygen_Saturation_Indices_rSO2_Using_near_Infra-Red_Spectroscopy_In_Ambulatory_Setting_-_CANCELLED.
3. Bednarczyk D, Makowska I, Sasiadek MM, Smigiel R. (2014). Somatic mosaicism in esophageal atresia. Am J Gastroenterology. 109 (12): 1954–1956. doi: 10.1038/ajg.2014.346.
4. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. (2011). Pulse oximetry in pediatric practice. Pediatrics. 128 (4): 740–752. doi: 10.1542/peds.2011-0271.
5. Horbatiuk OM. (2011). Suchasnyi stan khirurgii novonarodzenykh v Ukraini ta perspektvyv rozvytku. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 1: 17–20. [Горбатюк ОМ. (2011). Сучасний стан хірургії новонароджених в Україні та перспективи розвитку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 1: 17–20]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2011_1_1_5.
6. Kamata M. (2015). Perioperative care of infants with pyloric stenosis. Paediatr Anaesth. 25 (12): 1193–1206. doi.org/10.1111/pan.12792.
7. McNeill S, Gatenby C, McElroy SJ, Engelhardt B. (2010). Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 31 (1): 51–57. doi: 10.1038/jp.2010.71.
8. Poets CF. (2019). Noninvasive Monitoring and Assessment of Oxygenation in Infants. Clin Perinatol. 46 (3): 417–433. doi: 10.1016/j.clp.2019.05.010.
9. Tin W, Lal M. (2015). Principles of pulse oximetry and its clinical application in neonatal medicine. Semin Fetal Neonatal Med. 20 (3): 192–197. doi: 10.1016/j.siny.2015.01.006.
10. Whitby EH. (2004). Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain. Archives of Disease in Childhood (Fetal and Neonatal). 88 (3): 203–208. doi.org/10.1136/fn.88.3.F203.
11. Ziyaeifard M, Azarfarin R, Azarfarin R. (2014). New aspects of anesthetic management in congenital heart disease common arterial trunk. Journal of research in medical sciences. 19 (4): 368–374.
12. Znamenska TK, Nikulina LI, Rudenko NH, Vorobiova OV. (2017). Analiz roboty perynatalnykh tsentriv u vykhodzhuvani peredchasno narodzhennykh ditei v Ukraini. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 7 (2): 5–11. [Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробійова ОВ. (2017). Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжуванні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 7 (2): 5–11]. doi: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.1.

Відомості про авторів:

Власов Олексій Олександрович — к.мед.н., директор КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 13. <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>; <https://publons.com/researcher/AAL-2190-2020>.

УВАГА!

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

Н.В. Багацька^{1,2}, В.Є. Нефідова¹

Хромосомні аномалії в дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 26-32. doi 10.15574/SP.2020.112.26

For citation: Bagatska NV, Nefidova VE. (2020). Chromosomal abnormalities in adolescents girls with primary oligomenorrhea. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 26-32. doi 10.15574/SP.2020.112.26

В Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, зростає кількість порушень менструальної функції серед дівчат-підлітків, що в подальшому може спричинити відхилення в репродуктивній системі в оптимальному фертильному віці. Найчастішим варіантом таких порушень є олігоменорея (первинна та вторинна). Серед факторів ризику розвитку патологічних змін менструального циклу визначають медико-біологічні (генетичні), екологічні, соціально-гігієнічні тощо.

Мета — вивчити цитогенетичні особливості в лімфоцитах крові дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю для поліпшення ефективності діагностики захворювання.

Матеріали та методи. Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат-підлітків віком 12–17 років із первинною олігоменореєю. Діагноз первинної олігоменореї встановлено у відділенні дитячої гінекології на підставі локальних протоколів, розроблених в інституті; цитогенетичне обстеження дівчат проведено в лабораторії медичної генетики інституту. До групи контролю увійшли 25 здорових дівчат-однорічних з регулярним менструальним циклом без соматичної патології, яких виявили спеціалісти інституту під час профілактичних оглядів в школах і ліцєях м. Харкова. Статистичну обробку отриманих даних здійснено із застосуванням програм *Excel* за критерієм Стьюдента.

Результати. За результатами цитогенетичного аналізу, серед обстежених дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю нормальний жіночий каріотип (46,XX) виявлено у 95,45%, каріотип 47,XXX — у 4,55% випадків. Спонтанний рівень хромосомних аберацій у хворих дівчат дорівнював 6,52% і перевищував цей показник у 3,4 раза у здорових дівчат (1,92%). Рівень аберацій хроматидного типу в лімфоцитах крові хворих дівчат становив 4,84%, що в 4,9 раза перевищувало рівень аберацій у здорових дівчат (0,97%, $p < 0,001$). Частота аберацій хромосомного типу також відрізнялася в дівчат основної групи (1,68%) порівняно з дівчатами контрольної (0,94%) групи. Порушення геномного типу (поліплоїдні клітини і клітини з ендоредуплікацією) у дівчат із первинною олігоменореєю реєструвалися утричі частіше, ніж у здорових дівчат. Серед дівчат із первинною олігоменореєю виявлено пацієнтку з каріотипом 47,XXX і описано клінічний випадок.

Висновки. Встановлено, що 95,45% дівчат із первинною олігоменореєю мали нормальний жіночий каріотип — 46,XX, а 4,55% — каріотип 47,XXX. Зареєстровано суттєве підвищення загального рівня хромосомних аберацій та всіх типів порушень (хромосомного, хроматидного, геномного) в лімфоцитах крові хворих дівчат, що свідчить про дестабілізацію їхнього геному і потребує подальшого спостереження в генетика з призначенням препаратів, які стабілізують ДНК.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: первинна олігоменорея, дівчата, хромосоми, аберації.

Chromosomal abnormalities in adolescents girls with primary oligomenorrhea

N.V. Bagatska^{1,2}, V.E. Nefidova¹

¹SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karasin Kharkiv National University, Ukraine

In Ukraine, as in most developed countries of the world, there is an increase in menstrual dysfunction among adolescent girls, which in the future can lead to disorders in the reproductive system at the optimal fertile age. The most common variant of such disorders is oligomenorrhea (primary and secondary). Among the risk factors for the development of pathological changes in the menstrual cycle are biomedical (genetic), environmental, social and hygienic, etc.

Purpose — to study cytogenetic characteristics in the blood lymphocytes of adolescent girls with primary oligomenorrhea in order to improve the efficiency of diagnosis of the disease.

Materials and methods. Cytogenetic analysis was carried out in 25 adolescent girls with primary oligomenorrhea, 12–17 years old. The diagnosis of primary oligomenorrhea was established in the department of pediatric gynecology on the basis of local protocols developed at the institute; cytogenetic examination was carried out in the laboratory of medical genetics of the institute. The control group included 25 healthy girls of the same age with a regular menstrual cycle without somatic pathology, which were identified by the institute's specialists during routine examinations of schools and lyceums in Kharkov. Statistical processing of the data obtained was carried out using Excel programs according to Student's test.

Results. According to the results of cytogenetic analysis, it was found that among the examined adolescent girls with primary oligomenorrhea, the normal female karyotype (46, XX) was detected in 95.45%, the karyotype 47, XXX — in 4.55% of cases. The spontaneous level of chromosomal aberrations in sick girls was 6.52% and exceeded this indicator in healthy girls (1.83%) by 3.4 times. The level of chromatid-type aberrations in the blood lymphocytes of sick girls was 4.84%, which was 4.9 times higher than the level of aberrations in healthy girls (0.97%, $p < 0.001$).

The frequency of chromosomal aberrations also differed in girls of the main group (1.68%) when compared with girls in the control group (0.94%, $p < 0.05$). Disorders of the genomic type (polyploid cells and cells with endoreduplication) in girls with primary oligomenorrhea were recorded three times more often than in healthy girls. Among girls with primary oligomenorrhea, a patient with karyotype 47, XXX was identified and a clinical case was described.

Conclusions. It was found that 95.45% of girls with primary oligomenorrhea had a normal female karyotype — 46, XX, and 4.55% had a 47, XXX karyotype. A significant increase of the total level of chromosomal aberrations and of all types of disorders (chromosome-type, chromatid-type, genomic) in the blood lymphocytes of sick girls was recorded, which indicates the destabilization of their genome and requires further monitoring by a geneticist with the appointment of drugs stabilizing DNA.

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

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: primary oligomenorrhea, girls, chromosomes, aberrations.

Хромосомные аномалии у девочек-подростков с первичной олигоменореей**Н.В. Багацкая^{1,2}, В.Е. Нефидова¹**¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

В Украине, как и в большинстве развитых стран мира, увеличивается количество нарушений менструальной функции среди девочек-подростков, что в дальнейшем может привести к нарушениям в репродуктивной системе в оптимальном фертильном возрасте. Наиболее частым вариантом таких нарушений является олигоменорея (первичная и вторичная). Среди факторов риска развития патологических изменений менструального цикла выделяют медико-биологические (генетические), экологические, социально-гигиенические и др.

Цель — изучить цитогенетические особенности в лимфоцитах крови девочек-подростков с первичной олигоменореей для улучшения эффективности диагностики заболевания.

Материалы и методы. Цитогенетический анализ проведен у 25 девочек-подростков в возрасте 12–17 лет с первичной олигоменореей. Диагноз первичной олигоменореи поставлен в отделении детской гинекологии на основании локальных протоколов, разработанных в институте; цитогенетическое обследование проведено в лаборатории медицинской генетики института. В группу контроля вошли 25 здоровых девочек-сверстниц с регулярным менструальным циклом без соматической патологии, которых выявили специалисты института при профилактических осмотрах в школах и лицеях г. Харькова. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Excel по критерию Стьюдента.

Результаты. По результатам цитогенетического анализа, среди обследованных девочек-подростков с первичной олигоменореей нормальный женский кариотип (46,XX) выявлен в 95,45%, кариотип 47,XXX — в 4,55% случаев. Спонтанный уровень хромосомных aberrаций у больных девочек составил 6,52% и превышал этот показатель у здоровых девочек в 3,4 раза (1,83%). Уровень aberrаций хроматидного типа в лимфоцитах крови больных девочек составил 4,84%, что в 4,9 раза превышало уровень aberrаций у здоровых девочек (0,97%, $p < 0,001$). Частота aberrаций хромосомного типа также отличалась у девочек основной (1,68%) группы в сравнении с девочками контрольной (0,94%, $p < 0,05$) группы. Нарушения геномного типа (полиплоидные клетки и клетки с эндоредупликацией) у девочек с первичной олигоменореей регистрировались в 3 раза чаще, чем у здоровых девочек. Среди девочек с первичной олигоменореей выявлена пациентка с кариотипом 47,XXX и описан клинический случай.

Выводы. Установлено, что 95,45% девочек с первичной олигоменореей имели нормальный женский кариотип — 46,XX, а 4,55% — кариотип 47,XXX. Зарегистрировано существенное повышение общего уровня хромосомных aberrаций и всех типов нарушений (хромосомного, хроматидного, геномного) в лимфоцитах крови больных девочек, что свидетельствует о дестабилизации их генома и требует дальнейшего наблюдения у генетика с назначением препаратов, стабилизирующих ДНК.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: первичная олигоменорея, девочки, хромосомы, aberrации.

Безперечної актуальності останніми роками набуває необхідність поглибленого вивчення стану жіночої статеві системи. В Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, поступово збільшується частота порушень менструальної функції в дівчат-підлітків [7,15]. Відомо, що порушення менструального циклу — звичайне явище в підлітковому віці, особливо в перші 2–3 роки після менархе, але повна відсутність або припинення менструації не є нормою і може бути серйозним приводом для занепокоєння, тому потребує поглибленого дослідження. Розлади менструальної функції можуть виникати в дівчат-підлітків унаслідок порушень центрального генезу, зокрема, порушень гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу або за рахунок підвищення пролактину в крові; в іншій частині дівчат — на тлі гіперандрогенії яєчникового або надниркового походження [17,20]. Водночас, множинний вплив негативних факторів навколишнього середовища, економічні та соціальні негаразди, біологічні (генетичні) фактори можуть призводити до формування мультифакторної патології в дітей та підлітків, у тому числі запальної гінекологічної [1,3].

Серед усіх порушень менструальної функції в дівчат-підлітків найчастіше реєструється первинна олігоменорея [16]. За МКХ-10, первинна

олігоменорея (I OM) — це порушення менструального циклу, яке характеризується скудними та рідкими менструаціями, має код 91.3 та спостерігається у 11–14% дівчат-підлітків. Доведено негативний вплив I OM на стан здоров'я дівчини, який проявляється відхиленнями у функціонуванні серцево-судинної, нервової, травної та інших систем. У дівчат з I OM нерідко виникають депресивні стани, порушуються особистісні взаємовідносини, формується знижена самооцінка й працездатність [8,9,11].

Під час дослідження генетичних причин порушень статеві системи значну увагу фахівці приділяють вивченню цитогенетичних аномалій при порушеннях репродуктивної функції в чоловіків і жінок [23,25]. У цих роботах підкреслено важливість застосування сучасних цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних методів для діагностики чоловічого або жіночого безпліддя. Визначається високий рівень хромосомних аномалій у пацієнтів із порушенням репродуктивної функції, який становить 6,05% (анеупloidії — 1,63%, структурні aberrації хромосом — 2,11%, хромосомні поліморфізми — 2,4%), рівень яких удвічі перевищує такий у популяції (0,5–3,0%), [6]. Також відмічаються зміни кариотипу при ранніх репродуктивних втратах у жінок (35,8%). Серед цитогенетичних аномалій у плодів спо-

стерігаються поліплоїдії (30,7%), гоносомні анеуплоїдії (24,7%) та аутосомні анеуплоїдії (44,6%) [10]. Цитогенетичне обстеження дівчат-підлітків із вторинною аменореєю вказує на підвищений рівень хромосомних порушень (майже в 5 разів) порівняно з частотою цих аномалій у лімфоцитах крові здорових дівчат (8,35% у хворих проти 1,81% у здорових дівчат, $p < 0,001$), [21]. Автори доводять, що в дівчат із вторинною аменореєю збільшується частота всіх типів порушень хромосом (хроматидного, хромосомного і геномного). Причому спектр аберацій хромосомного типу представлений парними ацентричними фрагментами (2,64%), розривами по центромері (0,40%) та дуплікаціями (0,13%). Особливу стурбованість викликає збільшення в 15 разів кількості геномних порушень (передчасного розходження центромер і поліплоїдних клітин) у хворих дівчат порівняно зі здоровими однолітками, що може свідчити про нестабільність геному хворих.

Також описані випадки підвищення рівня хромосомних аномалій при передчасній яєчниковій недостатності, які реєструються переважно на X-хромосомі. Такого роду мутації можуть призводити до делецій; порушень структури окремих генів, що беруть участь у репродукції; впливати на процеси інактивації X-хромосоми, унаслідок чого може порушуватися нормальний мітотичний цикл. Відомо, що тривала вторинна аменорея призводить до безпліддя. За даними [4], частота носіїв збалансованих структурних перебудов хромосом у сім'ях із повторними спонтанними абортами істотно перевищує загальний популяційний показник. Ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності. При цьому одним із найбільш несприятливих факторів є екстремальні варіанти коротких плечей акроцентричних хромосом. Така особливість обумовлена тим, що в них розташовані ядерцетворювальні райони, що несуть кластери генів РНК. Найчастіше в сім'ях із повторними спонтанними абортами зустрічаються різні структурні порушення хромосом: реципрокні та робертсоновські транслокації, інверсії.

У зв'язку з цим дівчата з різними порушеннями статеві системи потребують клініко-лабораторного та інструментального обстеження, у тому числі обов'язкової консультації генетика. Це обумовлено тим, що наявність спадкової обтяженості щодо запальних гінекологічних захворювань у родовах дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю та цитогенетичних

порушень у лімфоцитах їхньої крові є факторами ризику порушень репродуктивного потенціалу дівчат, безпліддя і невиношування вагітності в майбутньому. Отже, проблема менструальних розладів у дівчат на сьогодні є надзвичайно актуальною і потребує особливої уваги.

Мета дослідження — дослідити цитогенетичні особливості в лімфоцитах крові дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю для поліпшення ефективності діагностики захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Цитогенетичний аналіз проведено у 25 дівчат-підлітків віком 12–17 років з I OM (основна група). Діагноз I OM встановлено у відділенні дитячої гінекології на підставі локальних протоколів (які включають алгоритм обстеження та лікування хворих), розроблених в інституті; генетичне обстеження — у лабораторії медичної генетики інституту. Групу порівняння становили 25 здорових дівчат-однолітків із регулярним менструальним циклом без соматичної патології (контрольна група), виявлених під час профілактичних оглядів у школах та ліцеях спеціалістами інституту.

Цитогенетичне дослідження виконано відповідно до міжнародних вимог [24]. Матеріалом для цитогенетичного аналізу слугували препарати хромосом, отримані з культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК). Для культивування ЛПК застосовано культуральну суміш *PB-Max* (фірми *Gibco*, USA). Культивування лімфоцитів здійснено протягом 72 год у термостаті за температури 37 С у двох пробах. Зупинку мітозів на стадії метафази проведено внесенням колхіцину фірми *Gipco* (USA) до культуральної суміші в кінцевій концентрації 0,1 мкг/мл. Далі культуральну суміш оброблено розчином хлориду калію (0,075 М). Зафіксовано клітини сумішшю 96° етанолу та льодяної оцтової кислоти (співвідношення 3:1) протягом 40 хв із наступним триразовим центрифугуванням. Нанесено суміш на мокрі охолоджені скельця. Забарвлення препаратів проведено із застосуванням барвника Гімзи (гомогенне, диференційне GTG- та CBG-). Враховано всі структурні аберації хроматидного (одиначні ацентричні фрагменти, обміни) та хромосомного типів (парні ацентричні фрагменти, кільцеві та дицентричні хромосоми) та геномні порушення (поліплоїдні клітини та клітини з ендоредуплікацією). У хворих дівчат-підлітків проаналізовано 2563 метафазні пластинки, у здо-

Таблиця

Характеристика цитогенетичних порушень у дівчат із первинною олігоменореєю та здорових однолітків

Аберації хромосом у лімфоцитах крові на 100 клітин (абс.)	Група обстежених дівчат			
	основна (n=25)		контрольна (n=25)	
	дівчата з І ОМ (абс.)	дівчата з І ОМ (%)	здорові дівчата (абс.)	здорові дівчата (%)
0	0	0,0	6	24,0
1	0	0,0	7	28,0
2	0	0,0	2	8,0
3	3	12,0	2	8,0
4	7	28,0	2	8,0
5	2	8,0	3	12,0
6	3	12,0	0	0,0
7	5	20,0	2	8,0
8	1	4,0	0	0,0
9	1	4,0	0	0,0
11	1	4,0	1	4,0
15	1	4,0	0	0,0
17	1	4,0	0	0,0

Примітка: n – загальне число пробандів.

рових однолітків – 2860 метафаз. Аналіз виконано за допомогою біокулярних мікроскопів *Leica CME* (Австрія) та *Leica Gallen III* (Австрія), окуляри 10x18, об'єктиви 100x, біокулярні насадки 1,25x.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснено із застосуванням програм *Excel* та *SPSS Statistics 17,0*. Розраховано такі показники: частоту ознаки (%) у групі, статистичну помилку вибіркової частки (m%); критерій Стьюдента (для порівняння вибірових часток) [14].

Під час цитогенетичного дослідження дотримано принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини щодо застосування в біології та медицині, відповідних законів України. Протокол дослідження ухвалено Комітетом з біоетики та деонтології ДУ «ІОЗДП НАМН». На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків і дівчат.

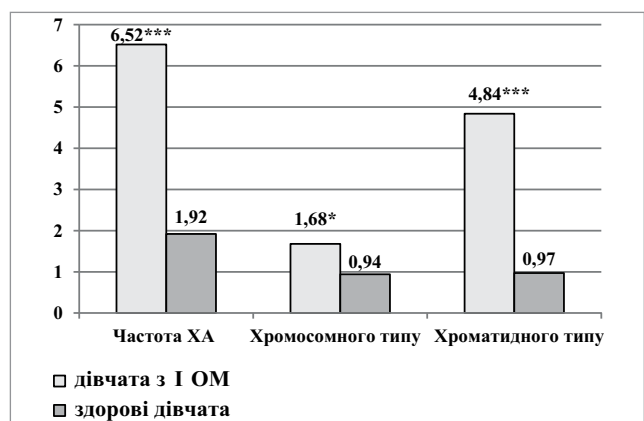
Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дівчат-підлітків з І ОМ нормальний жіночий каріотип (46,XX) відмічався у 24 дівчат, а в 1 дівчини – каріотип 47,XXX. У всіх дівчат з І ОМ були хромосомні аберації (ХА): їх число варіювало від 3 до 17 аберацій, а у здорових дівчат – від 0 до 11 аберацій на 100 клітин (табл.).

Загальний рівень ХА у хворих дівчат становив 6,52%, що в 3,4 раза перевищувало рівень аберацій у лімфоцитах крові здорових дівчат (1,92%, $p < 0,001$). В обох групах дівчат аномалії хромосом представлені аберациями хромосомного і хроматидного типів (рис. 1).

Серед аберацій хромосомного типу преували парні ацентричні фрагменти (1,59% проти 0,89% у здорових дівчат, $p < 0,001$), у 2 хворих та 2 здорових дівчат виявлялися дицентричні хромосоми (0,08% проти 0,07% відповідно, $p > 0,05$). Серед аберацій хроматидного типу найчастіше реєструвалися одиночні ацентричні фрагменти (4,79% проти 0,98% відповідно, $p < 0,001$) та хроматидно-ізохроматидний обмін (0,03% проти 0,00% відповідно, $p > 0,05$). В основній групі співвідношення між аберациями хроматидного (4,84 на 100 клітин) та хромосомного (0,97 на 100 клітин) типів у середньому становило 5,0:1,0, тобто домінували аберация хроматидного типу.

Поділ на аберация хромосомного або хроматидного типу відбувався на підставі того, в який момент клітинного циклу (до або після реплікації хромосом) вони виникли. Аберация хромосомного типу виникають на пресинтетич-



Примітка. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 1. Частота аберацій хромосом у лімфоцитах крові хворих і здорових дівчат-підлітків, %

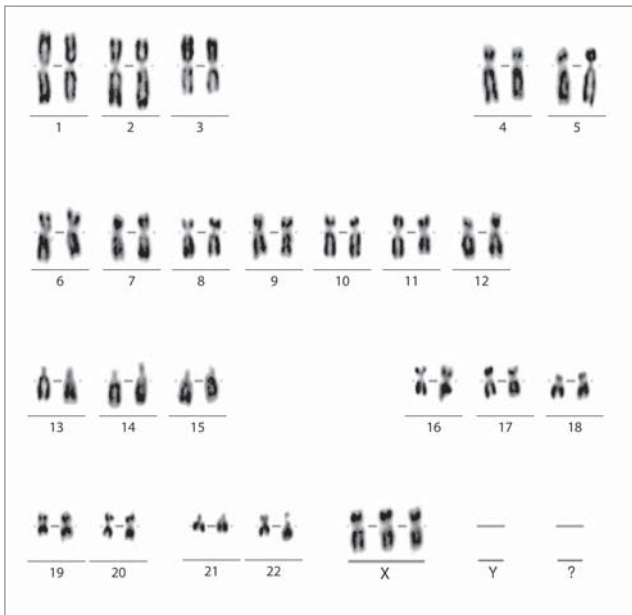


Рис. 2. Каріотип 47,XXX у дівчинки К.С., 12,9 року із первинною олігоменореєю

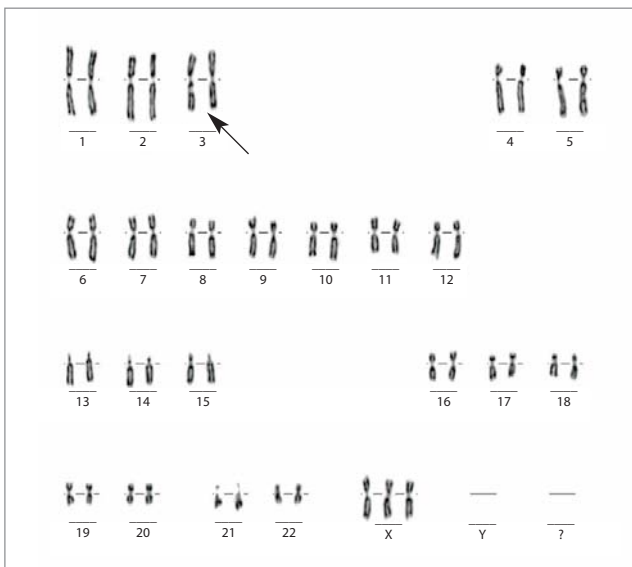


Рис. 3. Одиничний фрагмент у довгому плечі хромосоми 3 (q13,1–13,3) у хворої дівчинки з каріотипом 47,XXX

ній стадії – G1, коли хромосома представлена у вигляді однієї нитки. Аберації хроматидного типу виникають після реплікації хромосом у фазах S і G2, і зачіпають структуру однієї з хроматид [2]. Крім того, розриви відрізняються від обмінних конфігурацій за їхнім фізичним видом у метафазі і є справжнім ушкодженням безперервності хромосоми з чітким зсувом фрагментів, включаючи також фрагменти, хромосомне ушкодження яких іноді неможливо визначити [22].

У дівчат контрольної групи спектр порушень у лімфоцитах крові був дещо вужчим: аберації хроматидного типу представлені лише одиничними ацентричними фрагментами; абе-

рації хромосомного типу – парними ацентричними фрагментами та дицентричними хромосомами. Співвідношення між аберациями хроматидного (0,97 на 100 клітин) та хромосомного (0,94 на 100 клітин) типів становило 1,0:1,0, що відповідає нормальному співвідношенню абераций хромосом у здорових осіб [5].

Для отримання повнішої інформації про нестабільність геному дівчат з І ОМ проаналізовано частоту поліплоїдних клітин і порушень сегрегації хромосом (клітин із ендоредуплікацією). Відомо, що недостатність процесів метилювання ДНК може призводити до порушення сегрегації хромосом і внаслідок цього – до анеу- або поліплоїдій, які є основою формування нестабільності геному зі всіма наслідками (наприклад, включаючи процес реплікативного старіння клітини або індукції будь-якого патологічного процесу на різних стадіях онкогенезу організму), [13]. Мутаційний процес є джерелом, генератором нових випадків спадкових захворювань, вроджених вад розвитку та злоякісних захворювань [12]. За нашими даними, кількість поліплоїдних клітин і клітин з ендоредуплікацією в дівчат основної групи перевищувала таку втричі у здорових дівчат (0,23% у хворих дівчат проти 0,07% у здорових дівчат, $p < 0,05$). Крім того, виникнення поліплоїдних клітин в організмі або культурі клітин може бути наслідком змін в ахроматиновому апараті клітини (пошкодження скорочувальної функції ниток веретена; втрата полярності в клітині, що ділиться; стану центромер та центріолей), що пов'язано зі змінами загального фізіологічного стану клітини, а також наслідком впливу мутагенних речовин на веретено поділу [19].

Під час аналізу клінічних проявів І ОМ у дівчат із високим рівнем абераций хромосом у лімфоцитах крові визначено, що у 5 хворих виявлялося від 8 до 17 ХА на 100 клітин. В усіх дівчат реєструвався гірсутизм та більша тривалість перебігу олігоменореї (понад 2 роки). Серед цих хворих у 2 дівчат реєструвалася нормальна маса тіла (індекс маси тіла – 18,5–24,9 кг/м²), 2 дівчини мали надлишкову масу тіла, 1 дівчина – дефіцит маси тіла. Серед обстежених дівчат з І ОМ виявлено цікавий клінічний випадок.

Клінічний випадок дівчини з каріотипом 47,XXX

Відомо, що синдром потрійної X-хромосоми реєструється лише в жінок, виникає спорадично і характеризується наявністю додаткової

X-хромосоми (каріотип 47,XXX). Причиною виникнення цього стану є нерозходження хромосом у мейозі під час гаметогенезу або мозаїцизм, який виникає внаслідок порушення клітинного ділення на ранніх етапах розвитку плода. До клінічних проявів цього захворювання відноситься високий зріст, порушення мовного розвитку, гіпотонус м'язів, клінодактилія, але нерідко окремі пацієнтки можуть не мати вираженої симптоматики особливо за наявності мозаїчної форми синдрому [18].

З анамнезу життя: дівчинка народилася від III вагітності, яка перебігала із загрозою переривання. Пологи мали фізіологічний перебіг. Дівчинка народилася з масою тіла 3300 г, довжиною тіла 51 см. На грудному вигодуванні знаходилася до 1,5 року. Відомо про негативний вплив на стан здоров'я дитини шкідливих умов праці батьків до її народження [1,21].

За даними родоводу, мати дівчинки до її народження працювала в шкідливих умовах (хімічне виробництво). Вік матері на момент народження дівчинки становив 36 років.

Дівчинка часто хворіла на гострі респіраторні вірусні інфекції, у ранньому дитинстві лікувалася з приводу пієлонефриту.

Об'єктивно: на момент обстеження в дівчини стан задовільний, шкірні покриви чисті, дихання везикулярне. Є скарги на затримку менструації, носові кровотечі, головний біль, запаморочення, біль у животі та суглобах, стомлюваність. Дівчинка висока на зріст (174 см), вага — 71 кг. Менархе з 12 років 2 міс. із порушенням менструального циклу.

Дані лабораторного обстеження: тестостерон — 1,19 нмоль/л, пролактин — 291,1 мМО/л, вітамін А — 0,8 мкмоль/л, вітамін Е — 18 мкмоль/л, ТТГ — 3,0 мМО/л, Т_{4св} — 14,8 пмоль/л, інсулін — 24,7 мкМО/мл, вміст глюкози — 5,72 ммоль/л. Перелічені показники відповідають нормі. Водночас, виявлено дефіцит 25-ОН вітаміну D — 19,3 нг/мл та підвищення індексу НОМА — 6,3.

За результатами родоводу: спадковість обтяжена за гінекологічними незапальними хворобами по обох лініях одночасно (бабуся з боку батька, бабуся та прабабуся з боку матері). Визначено сімейне накопичення серцево-судинних (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, аритмія), ендокринних (цукровий діабет 2-го типу, патологія щитоподібної залози) захворювань і патології шлунково-кишкового тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, холецистит) у родичів II та III ступенів спорідненості.

За результатами цитогенетичного аналізу каріотип дівчинки — 47,XXX (рис. 2).

Крім того, у цієї хворої визначено підвищений рівень хромосомних аберацій (14%) переважно за рахунок одиночних і парних фрагментів, на рис. 3 надано одиночний ацентричний фрагмент довгого плеча хромосоми 3.

Відомо, що в подальшому житті жінок із трипло-Х збільшується частота самовільних викиднів і можливе народження дітей з анеуплоїдією [18].

Висновки

Таким чином, серед пацієнток із первинною олігоменореєю жіночий каріотип (46,XX) встановлено у 95,45%, каріотип 47,XXX — у 4,45%. Зареєстровано суттєве підвищення як загального рівня хромосомних аберацій, так і всіх типів порушень (хромосомного, хроматидного, геномного) у лімфоцитах крові хворих дівчат, що свідчить про дестабілізацію їхнього геному і потребує подальшого спостереження в спеціаліста з призначенням препаратів, які стабілізують ДНК (фолієва кислота і цитофлавін).

Перспективи подальших досліджень

На подальшому етапі досліджень слід вивчити цитогенетичні порушення у хворих дівчат з урахуванням їхнього гормонального статусу та спадкової обтяженості щодо незапальних гінекологічних захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bagatska NV, Nefidova Vle, Druzhynina Ale. (2020). Do pytannia pro rol seredovyshchnykh ta spadkovykh chynnykiv u formuvanni hipomenstrualnogo syndromu u divchat. Faktory eksperymentalnoi evoliutsii orhanizmv. 27: 174–178. [Багацька НВ, Нефідова ВЕ, Дружиніна АЕ. (2020). До питання про роль середовищних та спадкових чинників у формуванні гіпоменструального синдрому у дівчат. Фактори експериментальної еволюції організмів. 27: 174–178]. doi.org/10.7124/FEEO.v27.1322.
2. Baranov VS, Kuznetsova TV. (2007). Tsitogenetika embrionalnogo razvitiya cheloveka. Izd-vo N-L: SPb: 640. [Баранов ВС, Кузнецова ТВ. (2007). Цитогенетика эмбрионального развития человека. Изд-во Н-Л: СПб: 640].
3. Belushkina NN, Chemezov AS, Paltsev MA. (2019). Geneticheskie issledovaniya multifaktorialnykh zabolevaniy v kontseptsii personalizovannoy meditsinyi faktoryi riska neinfektsionnykh zabolevaniy. Profilakticheskaya meditsina. 3: 26–30. [Белушкіна НН, Чемезов АС, Пальцев МА. (2019). Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины: факторы риска неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 3: 26–30].

4. Bepalova ON. (2009). Genetycheskye faktory ryska nevynashyvaniya beremennosti: dys. Nauch-ysled yn-t akusherstva u hnekolohyy um DO Otta RAMN: 264. [Беспалова ОН. (2009). Генетические факторы риска невынашивания беременности. дис. Науч-исслед ин-т акушерства и геникологии им ДО Отта РАМН: 264].
5. Boltina IV. (2007). Ispolzovanie pokazatelya «chastota aberratsiy hromosom» pri formirovanii grupp riska otnositelno onkologicheskikh zabolevaniy. Tsitologiya i genetika. 1: 66–74. [Болтина ИВ. (2007). Использование показателя «частота aberrаций хромосом» при формировании групп риска относительно онкологических заболеваний. Цитология и генетика. 1: 66–74].
6. Feskov O, Zhytkova Ye, Rudenko V, Chumakova N, Yehunkova O. (2019). Osoblyvosti stanu khromosomnoho aparatu podruzhzhia pry porushenni reproduktivnoy funktsii. Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni VN Karazina. Seriya «Biologiya». 33 (41–47). [Феськов О, Жилкова Е, Руденко В, Чумакова Н, Егунькова О. (2019). Особенности stanu хромосомного аппарата подружжя при порушенні репродуктивної функції. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія». 33 (41–47)]. doi.org/10.26565/2075-5457-2019-33-6.
7. Galstyan AG. (2016). Rol nasledstvennosti i sredi v formirovanii zdorovya cheloveka. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. [Галстян АГ. (2016). Роль наследственности и среды в формировании здоровья человека. Современные проблемы науки и образования]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25084>.
8. Grishko AA. (2018). Osoblyvosti psihoseksualnogo rozvitu divchat-pidlitkiv z porushenniami menstrualnoy funktsiyi. dis kand psihol nauk: Kharkiv: 303. [Гришко АА. (2018). Особливості психосексуального розвитку дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. дис канд психол наук: Харків: 303].
9. Haschenko EP, Uvarova EV, Baranova AV, Vyisokih MYu, Salnikova IA. (2018). Vyrazhennost depressivnykh simptomov u podrostkov na fone oligo- i amenorei s uchedom endokrinnykh faktorov. Reproductivnoe zdorove detey i podrostkov. 14 (4): 87–94. [Хашченко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ, Высоких МЮ, Сальникова ИА. (2018). Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 14, 4: 87–94]. doi: 10.24411/1816-2134-2018-14009.
10. Kach IR, Huleiuk NL, Zastavna DV, Bezkorovaina HM, Fedyshyn TV. (2017). Vnesok khromosomnykh anomalii u genez sporadychnykh ta zvyklykh rannikh reproduktivnykh vtrat. Faktory eksperymentalnoi evoliutsii orhanizmu. 21: 340–344. [Кач ИР, Гулеюк НЛ, Заставна ДВ, Безкороваина ГМ, Федышин ТВ. (2017). Внесок хромосомних аномалій у генез спорадичних та звиклих раних репродуктивних втрат. Фактори експериментальної еволюції організмів. 21: 340–344].
11. Kalynychenko DO. (2019). Social-hygienic aspects of reproductive behaving and reproductive settings of girls aged 17–22. Ukrayins'kij zhurnal mediczini, bi'ologiyi ta sportu. 4,5 (21): 332–337. doi: 10.26693/jmbs04.05.332.
12. Kaplan MI, Limoli CL, Morgan WF. (1997). Perpetuating radiation-induced chromosomal instability. Radiat Oncol Invest. 5: 124–128.
13. Kozlov VA. (2008). Metilirovanie DNK kletki i patologiya organizma. Meditsinskaya immunologiya. 10 (4–5): 307–318. doi.org/10.15789/1563-0625-2008-4-5-307-318. [Козлов ВА. (2008). Метилирование ДНК клетки и патология организма. Медицинская иммунология. 10 (4–5): 307–318].
14. Lakin GF. (1990). Biometriya. M: Vysshaya shkola: 352. [Лакін ГФ. (1990). Биометрия. М: Высшая школа: 352].
15. Levenets SA, Dyinnik VA, Nachetova TA. (2012). Narusheniya menstrualnoy funktsii u devochek-podrostkov. N: Tochka: 196. [Левенец СА, Дынник ВА, Начетова ТА. (2012). Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. X: Точка: 196].
16. Levenets SO, Nachotova TA, Novohatska SV, Udovikova NO, Belyaeva OE, Orlichenko VG. (2016). Diagnostika i profilaktika oligomenoreyi ta vtorinnoy amenoreyi u divchat-pidlitkiv. metodichni rekomendatsiyi. K: 28. [Левенец СО, Начотова ТА, Новохатська СВ, Удовікова НО, Беляева ОЕ, Орліченко ВГ. (2016). Діагностика і профілактика олігоменореї та вторинної аменореї у дівчат-підлітків. Методичні рекомендації. К: 28].
17. Levenets SO, Udovikova NO, Novohatska SV. (2019). Kliniko-gormonalni osoblyvosti divchat-pidlitkiv iz pervinnoy ta vtorinnoy oligomenoreeyu. Ukr zhurnal dityachoy endokrinologiyi. 2: 28–31. [Левенец СО, Удовікова НО, Новохатська СВ. (2019). Клініко-гормональні особливості дівчат-підлітків із первинною та вторинною олігоменореєю. Укр журнал дитячої ендокринології. 2: 28–31]. doi: org/10.30978/UJPe2019-2-28.
18. Maarten Otter, Constance TRM Schrandt-Stumpel, Leopold MG Curfs. (2010). Triple X syndrome: a review of the literature. Eur J Hum Genet. 18 (3): 265–271. doi: 10.1038/ejhg.2009.109.
19. Mosieniak G, Sikora E. (2010). Polyploidy: the link between senescence and cancer. Curr Pharm Des. 16,6: 734–740.
20. Nachetova TA, Bagatskaya NV. (2018). Vtorichnaya amenoreya u devochek-podrostkov: kliniko-geneticheskie aspekty: monografiya: New York, USA: 170. [Начетова ТА, Багацкая НВ. (2018). Вторичная аменорея у девочек-подростков: клико-генетические аспекты: монография. New York, USA: 170].
21. Nachetova TA, Nefidova VE. (2014). Tsitogeneticheskaya karakteristika devochek-podrostkov s vtorichnoy amenorey. Meditsinskie novosti Gruzii. 11 (236): 78–81. [Начетова ТА, Нефидова ВЕ. (2014). Цитогенетическая характеристика девочек-подростков с вторичной аменореей. Медицинские новости Грузии. 11 (236): 78–81].
22. Pedan LR, Goncharova RY, Kachko GO, Omelchenko EM, Timchenko OI. (2018). Spadkova patologiya lyudini i genomna nestabilnist. Environment&Health. 2: 4–9. [Педан ЛР, Гончарова РИ, Качко ГО, Омельченко ЕМ, Тимченко ОІ. (2018). Спадкова патологія людини і геномна нестабільність. Environment&Health. 2: 4–9].
23. Polodiienko OB. (2014). Khromosomni anomalii u cholovikiv iz podruzhnikh par z porushenniam reproduktivnoy funktsii. Visnyk ONU. Ser: Biologiya. 19,1 (34): 35–45. [Полодієнко ОБ. (2014). Хромосомні аномалії у чоловіків із подружніх пар з порушенням репродукції. Вісник ОНУ. Сер: Біологія. 19,1 (34): 35–45].
24. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. (2013). An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature: Published in collaboration with 'Cytogenetic and Genome Research' Plus fold-out: 'The Normal Human Karyotype G- and R-bands'. ISCN. Switzerland, Basel: Karger Publishers.
25. Sukhonos OS, Nykyforov OA, Avramenko NV. (2019). Henetychni aspekty porushennia reproduktivnoy funktsii u cholovikiv. Visnyk problem biologii i medycyny. 2,1 (150): 65–71. [Сухонос ОС, Никифоров ОА, Авраменко НВ. (2019). Генетичні аспекти порушення репродуктивної функції у чоловіків. Вісник проблем біології і медицини. 2,1 (150): 65–71]. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-65-71.

Відомості про авторів:

Багацька Наталія Василівна - д.біол.н., проф., зав. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; проф. каф. генетики та цитології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-4335-7224>.

Нефідова Валентина Євгенівна - к.біол.н., ст.н.с. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-6383-2205>.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2020 р., прийнята до друку 6.12.2020 р.

УДК 616.5-002-056.3-036.1-053.2

О.М. Мочульська, Т.М. Косовська

Клінічні та параклінічні особливості перебігу алергодерматозів у дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 33-39. doi 10.15574/SP.2020.112.33

For citation: Mochulska OM, Kosovska TM. (2020). Clinical and paraclinical features of course of allergic dermatosis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 33-39. doi 10.15574/SP.2020.112.33

Останніми роками в більшості країн світу значно зростає кількість алергічних хвороб шкіри — алергодерматозів, особливо в дітей. До алергодерматозів належать: простий та алергічний контактний дерматит, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаялла), токсикодермії та інші менш поширені дерматози з алергічними реакціями в основі патогенезу. Недостатньо вивчені різні порушення морфофункціонального стану шкіри та імунні механізми патогенезу в дітей при алергодерматозах. Саме тому перспективним напрямом досліджень залишається вивчення клінічних і параклінічних особливостей перебігу алергодерматозів у дітей для виокремлення можливих діагностичних критеріїв.

Мета — удосконалити діагностику алергодерматозів у дітей; проаналізувати клінічні та параклінічні особливості перебігу алергодерматозів; вивчити показники клітинного і гуморального імунітету, цитокинового статусу, біомаркери сенсibilізації до алергенів.

Матеріали та методи. Обстежено 50 дітей з алергодерматозами та 32 здорові дитини контрольної групи віком від 1 до 18 років. Використано загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні методи дослідження.

Результати. Проведено комплексне вивчення клінічних проявів різних алергодерматозів у дітей. Алергодерматози характеризуються вираженим поліморфізмом клінічних проявів, гострим або хронічним стадійним перебігом, розвитком супутніх патологічних полісистемних змін. У дітей з алергодерматозами виявлено порушення клітинної ланки імунітету з розвитком дисбалансу між окремими субпопуляціями лімфоцитів: зменшенням CD3 зі зростанням CD4 і зниженням CD8, відповідним зростанням імунорегуляторного індексу, а також зростанням CD20, CD19 і CD16 у крові. Аналіз показників гуморальної ланки імунітету в дітей з алергодерматозами показав дизімуноглобулінемію зі зниженням концентрації IgA, значним зростанням концентрації IgE та помірним зростанням IgM, IgG у крові. Також у дітей з алергодерматозами виявлено зростання концентрації циркулюючих імунних комплексів та гістаміну в крові.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено аналогічні імунологічні механізми в патогенезі алергічних захворювань шкіри дітей, разом з етіологічно-значущими факторами та єдиним механізмом формування сенсibilізації до алергенів. Отримані дані дали змогу об'єднати алергічні ураження шкіри в дітей в єдину нозологічну групу алергодерматозів. Виділені клінічні та параклінічні критерії захворювань сприятимуть своєчасному точному встановленню діагнозу.

Ключові слова: діти, алергія, алергодерматози, клітинний і гуморальний імунітет, цитокиновий статус.

Clinical and paraclinical features of course of allergic dermatosis in children

O.M. Mochulska, T.M. Kosovska

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

In recent years, in most countries of the world there is a significant increase in allergic skin diseases — allergodermatoses, especially in children. Allergodermatoses include: simple and allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, various forms of eczema, acute and chronic allergic urticaria, Quincke's edema, multiforme exudative erythema (Stevens—Johnson syndrome), acute epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), toxicodermias, and other less common dermatoses with allergic reactions in the pathogenesis. Various disorders of the morphofunctional state of the skin and immune mechanisms of pathogenesis in children with allergic dermatoses have been insufficiently studied. That is why a promising area of research is to study clinical and paraclinical features of allergic dermatoses in children to identify possible diagnostic criteria.

Purpose — to improve the diagnostic of allergic dermatoses in children, to analyze clinical and paraclinical features of the course of allergic dermatoses, to study the indicators of cellular and humoral immunity, cytokine status, biomarkers of sensitization to allergens.

Materials and methods. 50 children with allergic dermatoses and 32 healthy children of the control group aged 1 to 18 years were examined. General clinical, immunological, allergic and statistical research methods were used.

Results. The comprehensive study of the clinical manifestations of various allergic dermatoses in children was done. Allergic dermatoses are characterized by pronounced polymorphism of clinical manifestations, acute or chronic stage course, with the development of concomitant pathological polysystemic changes. In children with allergic dermatoses was detected disorders of the cellular immunity with the development of an imbalance between individual subpopulations of lymphocytes: a decrease of CD3 with an increase of CD4 and a decrease of CD8, a corresponding increase of the immunoregulatory index, as well as an increase of CD20, CD19 and CD16 in the blood. Analysis of humoral immunity in children with allergic dermatoses showed dyssimmunoglobulinemia with decrease concentration of IgA, a significant increase concentration of IgE and a moderate increase concentration of IgM, IgG in the blood. Also in children with allergic dermatoses an increase concentration of circulating immune complexes and histamine in the blood was found.

Conclusions. As the result of the conducted research similar immunological mechanisms in the pathogenesis of allergic skin diseases in children were established, together with etiologically significant factors and the only one mechanism for the formation of sensitization to allergens. The obtained data gave grounds to combine all allergic skin lesions in children into the one nosological group of allergic dermatoses. Dedicated clinical and paraclinical criteria of the diseases will promote to verify timely accurate diagnosis.

Key words: children, allergy, allergic dermatoses, cellular and humoral immunity, cytokine status.

Клинические и параклинические особенности течения алергодерматозов у детей

O.H. Mochulska, T.M. Kosovska

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

В последние годы в большинстве стран мира значительно увеличивается количество аллергических болезней кожи — алергодерматозов, особенно у детей. К алергодерматозам относятся: простой и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы экземы, острая и хроническая аллергическая крапивница, отек Квинке, полиморфная эксудативная эритема (синдром Стівенса—Джонсона), острый

епидермальний некроліз (синдром Лайелла), токсикодермії та інші менш поширені дерматози з алергічними реакціями в основі патогенеза. Недостатньо вивчені різні порушення морфофункціонального стану шкіри та імунні механізми патогенеза у дітей при алергодерматозах. Іменно по цьому перспективним напрямком досліджень залишається вивчення клінічних та параклінічних особливостей перебігу алергодерматозів у дітей для виділення можливих діагностичних критеріїв.

Цель — удосконалити діагностику алергодерматозів у дітей; проаналізувати клінічні та параклінічні особливості перебігу алергодерматозів; вивчити показники клітинного та гуморального імунітету, цитокинового статусу, біомаркери сенсibiliзації до алергенів.

Матеріали та методи. Обстежено 50 дітей з алергодерматозами та 32 здорових ребенка контрольної групи в віці від 1 до 18 років. Використано загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні методи дослідження.

Результати. Проведено комплексне вивчення клінічних проявів різних алергодерматозів у дітей. Алергодерматози характеризуються вираженим поліморфізмом клінічних проявів, гострим або хронічним стадійним перебігом, розвитком супутніх патологічних полісистемних змін. У дітей з алергодерматозами виявлено порушення клітинного звена імунітету з розвитком дисбалансу між окремими субпопуляціями лімфоцитів: зниженням CD3, зростанням CD4 та зниженням CD8, відповідним зростанням імунорегуляторного індексу, а також зростанням CD20, CD19 та CD16 в крові. Аналіз показників гуморального звена імунітету у дітей з алергодерматозами показав дисимуніоглобулінемію з зниженням концентрації IgA, значним зростанням концентрації IgE та помірним зростанням IgM, IgG в крові. Також у дітей з алергодерматозами виявлено зростання концентрації циркулюючих імунних комплексів та гістаміну в крові.

Висновки. В результаті проведених досліджень встановлено аналогічні імунологічні механізми в патогенезі алергічних захворювань шкіри у дітей, разом з етіологічно-значимими факторами та єдиним механізмом формування сенсibiliзації до алергенів. Отримані дані дали підставу об'єднати алергічні ураження шкіри у дітей в єдину нозологічну групу алергодерматозів. Виділені клінічні та параклінічні критерії захворювань будуть сприяти своєчасній точній постановці діагнозу.

Ключові слова: діти, алергія, алергодерматози, клітинний та гуморальний імунітет, цитокиновий статус.

Вступ

Алергія є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Останніми роками в більшості країн світу значно зростає кількість алергічних хвороб шкіри — алергодерматозів, особливо в дітей [2,4,10]. До алергодерматозів належать: простий та алергічний контактний дерматит, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаелла), токсикодермії та інші менш поширені дерматози з алергічними реакціями в основі патогенезу [1,2,3,5,9,12]. Алергодерматози становлять приблизно 60,0% у структурі алергічних хвороб у дітей. Встановлено, що частота алергодерматозів коливається від 40,0% до 80,0% у загальній структурі дерматологічних хвороб, а серед дітей алергічні хвороби шкіри виявляються в 60,0–90,0% випадків у дитячій дерматології. Найпоширенішими формами алергодерматозів у дітей є: атопічний дерматит — 50,0%, гостра алергічна кропив'янка — 15,0%, токсикодермія — 10,0%, хронічна алергічна кропив'янка — 5,0%, екзема — 5,0%, контактний дерматит — 5,0%, значно рідше відмічаються багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона) і гострий епідермальний некроліз (синдром Лаелла) — менше 1,0% [1,3,5,9,11]. Всесвітня організація охорони здоров'я інформує про зростання кількості хворих на алергодерматози до 1 млн щороку [2,4,6–8]. Незважаючи на численні дослідження алергічних хвороб шкіри в дітей, недостатньо вивчені клініко-імунологічні особливості алергодерматозів, немає єдиного трактування візуально визначених діагно-

стичних симптомів алергічної патології шкіри в дітей. Недостатньо вивчені різні порушення морфофункціонального стану шкіри та імунні механізми патогенезу в дітей при алергодерматозах [2,4,10]. У зв'язку з цим перспективним напрямком досліджень залишається вивчення клінічних та параклінічних особливостей перебігу алергодерматозів у дітей для виділення можливих діагностичних критеріїв.

Мета дослідження — удосконалити діагностику алергодерматозів у дітей; проаналізувати клінічні та параклінічні особливості перебігу алергодерматозів; вивчити показники клітинного та гуморального імунітету, цитокинового статусу, біомаркери сенсibiliзації до алергенів.

Матеріали та методи дослідження

У ході науково-дослідної роботи обстежено 50 дітей з алергодерматозами та 32 дитини контрольної групи віком від 1 до 18 років. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (дітей, батьків або опікунів). Використано загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні дослідження. Імунологічне обстеження включало оцінку показників клітинної з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20) методом проточної цитофлюориметрії та гуморальної ланки імунітету з визначенням концентрації імуноглобулінів (IgA, IgE, IgM, IgG) і гістаміну в крові методом імуноферментного аналізу. Концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові визначено мето-

дом преципітації в розчині поліетиленгліколю. Обстеженим дітям з алергодерматозами виконано специфічні алергологічні *in vivo* (prick-тести, patch-тести), *in vitro* (IgE до алергенів у крові) тести з метою встановлення причинно-значущого алергену. Результати порівняно з нормами дітей контрольної групи, відповідного віку. Статистичну обробку матеріалу здійснено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використано комп'ютерну програму Excel (Microsoft Office, USA) і Statistica 6.0 та онлайн-калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis), розраховано t-критерій Стьюдента або критерій χ^2 (різниця вважалася вірогідною при $p \leq 0,01$ або $p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 50 дітей віком від 1 до 18 років з алергодерматозами (дівчатка — 58,0%, хлопчики — 42,0%). До групи контролю залучено 32 здорові однолітки, в яких встановлені нормальні величини лабораторних показників. Дітей розподілено відповідно до клінічних форм алергодерматозів: atopічний дерматит — 64,0%, гостра алергічна кропив'янка — 12,0%, токсикодермія — 6,0%, хронічна алергічна кропив'янка — 4,0%, екзема — 8,0%, контактний дерматит — 4,0%, набряк Квінке, синдром Стівенса—Джонсона, синдром Лаелла — 2,0%. За допомогою аналізу вікового розподілу хворих з алергодерматозами встановлено, що найчастіше ці форми алергічних захворювань шкіри виявлено в малюковому віці (від 0 до 3 років) — 48,0%, дошкільному (від 4 до 6 років) — 22,0%, молодшому шкільному (від 7 до 11 років) — 18,0%, старшому шкільному (від 12 до 18 років) — 12,0%.

Клінічне обстеження пацієнтів включало щоденне спостереження, аналіз і оцінку загального стану, комплексний огляд шкіри та слизових оболонок, динаміку розвитку захворювання. Проведено комплексне вивчення клінічних проявів різних форм алергодерматозів у дітей. За допомогою аналізу клінічних спостережень виділено такі особливості проявів різних клінічних варіантів алергодерматозів у дітей.

Atopічний дерматит є найпоширенішою формою серед алергічних хвороб шкіри. У дослідженні, наведеному в цій статті, такий дерматит відмічався у 64,0% дітей з алергодерматозами. Найчастіше (88,0%) захворювання починалося на першому році життя. Характерною особливістю atopічного дерматиту є поліморфізм

висипань, вікова стабільність перебігу, свербіж шкіри, наявність ознак ексудації, інфільтрації, ліхенізації, ліхеніфікації, лущення. У дітей віком від 1 до 3 років у 70,0% випадків atopічний дерматит перебігав із вираженою екзематизацією, ексудацією і мокнучими ділянками шкіри. Для 30,0% обстежених нами дітей була характерна еритематозно-сквамозна форма atopічного дерматиту. В дітей віком від 3 років виявлялася як провідна ознака ліхенізація, ліхеніфікація. Причинно-значущими алергенами в обстежених дітей з atopічним дерматитом були харчові (66,0%), побутові (42,0%), епідермальні (34,0%), грибкові (32,0%), пилкові (28,0%), медикаментозні (20,0%) і бактеріальні (15,0%) алергени. При цьому в дітей раннього віку переважали харчові (92,0%) алергени, а в дітей старшого віку — респіраторні (72,0%), в також відзначалася полівалентна перехресна алергія (64,0%).

Гостра алергічна кропив'янка спостерігалася у 12,0% обстежених дітей з алергодерматозами. У 72,0% дітей вона характеризувалася множинними висипаннями у вигляді плям і папул, пухирів різної величини з гіперемійованим краєм. Поширене рясне висипання зливного характеру у вигляді географічних плям на шкірі виявлялося у 16,0% випадків. Висипання поєднувалося з набряком Квінке в 40,0% обстежених (частіше з набряком обличчя, кистей рук і стоп). Поширені набряки спостерігалися в 10,0%. У 70,0% хворих висипання на шкірі супроводжувалися свербіжем, у 42,0% — поєднувалися з болем у животі, нудотою, блюванням, гіпертермією, артралгіями. Найчастішими причинно-значущими алергенами у хворих на гостру кропив'янку були харчові (70,0%) і медикаментозні (30,0%) алергени.

Хронічна рецидивна алергічна кропив'янка відмічалася у 5,0% пацієнтів від загального числа алергодерматозів. Захворювання частіше виявлялося в дітей віком від 6 до 12 років (54,0%). Клінічно хронічна рецидивна кропив'янка в дітей характеризувалася висипаннями на шкірі у вигляді плям і пухирів із гіперемійованим краєм, проте менш вираженим ексудативним компонентом. Перебіг захворювання частіше (80,0%) був тривалим. У 70,0% хворих рецидивування висипу відмічалася протягом одного року, а в 30,0% дітей — протягом двох років. Серед обстежених дітей 62,0% становили хворі з харчовою і 38,0% — з алергією на медикаменти і хімічні речовини.

Ізольований набряк Квінке виявлявся у 2,0% від загального числа алергодерматозів. У 66,0% спостережень це були діти віком від 1 до 7 років, у 24,0% — від 8 до 11 років, у 10,0% — від 12 до 18 років. Набряк Квінке виникав гостро у вигляді локального набряку шкіри, який швидко наростав (70,0%). Набряки локалізувалися переважно в місцях із рихлою підшкірною клітковиною. Найчастіше спостерігався локальний набряк обличчя, кистей рук і стоп у дітей. У 40,0% спостережень набряк Квінке супроводжувався гіпертермією до 39,0°C, болем у животі, нудотою і блюванням. Причинно-значущими алергенами при набряку Квінке були переважно харчові (60,0%) і медикаментозні (40,0%) алергени.

Токсикодермія відмічалася у 6,0% хворих від загального числа алергодерматозів у дітей. Найчастіше токсикодермія виявлялася в дітей віком від 1 до 7 років — 70,0% спостережень, рідше — від 8 до 18 років. У 78,0% випадків токсикодермія клінічно характеризувалася одномоментною появою рясної, дисемінованої, переважно плямисто-папульозної, схильної до злиття з нечіткими краями висипаннями, поширеними або дифузними на всій поверхні тіла. За даними клінічного обстеження, на поверхні висипання в 100,0% спостережень зазначалося легке лущення. При цьому в 32,0% випадків відмічався тяжкий загальний стан, у 57,0% — виражені симптоми інтоксикації, у 66,0% — симптоми порушення мікроциркуляції у вигляді мармуровості шкіри (сітчасте ліведо), на тлі гіперемії поєданого ціанотичного відтінку шкірних покривів. Важливою діагностичною ознакою токсикодермії у 72,0% обстежених нами хворих були клінічні ознаки інтоксикаційного синдрому. Основними причинно-значущими алергенами при токсикодермії були медикаментозні (66,0%) і харчові (34,0%) алергени.

Екзема в дітей частіше проявляється клінічними ознаками істинної, себорейної і мікробної екземи (90,0%). Перші ознаки екземи в дітей частіше виявлялися у віці до 1 року (80,0%), хоча на різні форми екземи хворіли діти всіх вікових категорій. У клінічній картині переважали процеси ексудації (96,0%): яскраво виражені гіперемія, набряклість, мокнучі ділянки шкіри, нашарування серозних кірок. Еритематозні ділянки мали блискучу поверхню, з ознаками інфільтрації, ексудації, гарячі на дотик. На тлі описаних клінічних проявів на шкірі в дітей відмічалися виражений свербіж і печін-

ня (92,0%) та порушення сну (68,0%). Провідними причинно-значущими алергенами в обстежених нами дітей з екземою були харчові (62,0%), побутові (38,0%), епідермальні (32,0%), пилкові (26,0%), грибкові (22,0%), медикаментозні і хімічні засоби (20,0%), а також бактеріальні (18,0%) алергени. Перебіг екземи хронічний, рецидивний, нерідко з трансформацією в нейродерміт із віком.

Синдром Стівенса—Джонсона (багатоформна ексудативна еритема) є однією з найтяжчих форм алергічного ураження шкіри. Частота синдрому Стівенса—Джонсона становить близько 0,1% від загального числа хворих з алергодерматозами дітей віком від 1 до 18 років. Захворювання характеризувалося гострим початком, дуже тяжким загальним станом дітей (90,0%), вираженими симптомами інтоксикації і висипаннями на шкірі у вигляді великих еритематозних ділянок різної форми і величини. Протягом декількох годин на місці еритематозних плям з'являлися бульбашки, які швидко розкривалися з утворенням глибоких ерозій і виразок із некротичною плівкою. Характерною ознакою було також ураження шкіри долонь і підшов. Оскільки синдром Стівенса—Джонсона патоморфологічно обумовлюється некрозом поверхневих шарів епідермісу, у всіх обстежених нами дітей симптом Нікольського був негативним. Крім висипань на шкірі, для всіх хворих було характерне ураження слизових оболонок порожнини рота (90,0%), глотки (10,0%), органів шлунково-кишкового тракту (30,0%) і зовнішніх статевих органів (50,0%). Виражені симптоми інтоксикації і порушення мікроциркуляції були в 88,0% випадків, разом із цим, у 80,0% хворих спостерігалися запальні зміни в крові: лейкоцитоз, гранулоцитопенія, анемія, прискорення швидкості зсідання еритроцитів. Причинно-значущими алергенами при цьому захворюванні найчастіше були медикаментозні (90,0%), рідше — харчові (10,0%) алергени.

Синдром Лаелла (гострий епідермальний некроліз) є найтяжчою формою алергічного ураження шкіри. Частота синдрому Лаелла становить близько 0,1% від загального числа хворих з алергодерматозами дітей віком від 1 до 18 років. Клінічно синдром Лаелла характеризувався гострим початком, украй тяжким загальним станом у 96,0% випадків із вираженою інтоксикацією, підвищенням температури тіла до 39,0–41,0°C і висипаннями на шкірі у вигляді поліморфних дифузних болючих ери-

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лімфоцитів у крові дітей з алергодерматозами залежно від клінічного перебігу, M±m

Показник	Діти з хронічними алергодерматозами	Діти з гострими алергодерматозами
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,56±0,23	10,67±0,45*
Лімфоцити, %	30,44±2,25	20,50±4,32*
CD3, %	56,23±1,55	40,51±2,57*
CD4, %	44,81±0,24	21,70±0,35*
CD8, %	24,02±0,15	20,60±0,48
CD4/CD8	1,42±0,33	1,16±0,24*
CD16, %	13,79±0,43	16,80±0,54*
CD20, %	15,41±0,57	19,95±0,36*

Примітка: * – достовірність різниці між показниками груп порівняння (p<0,05).

Таблиця 2

Субпопуляційний склад лімфоцитів у крові дітей з алергодерматозами залежно від ступеня тяжкості захворювання, M±m

Ступінь тяжкості алергодерматозу	L, 10 ⁹ /л	CD3, %	CD4, %	CD8, %	CD16, %	CD19, %	CD4/CD8
Легкий	6,26±0,37*	70,82±0,15*	47,94±0,13*	22,87±0,12*	14,82±0,08*	15,02±0,16*	2,09±0,12*
Середньо-тяжкий	6,32±0,48*	71,56±0,21*	52,69±0,17*	18,89±0,21*	16,87±0,13*	17,76±0,14*	2,78±0,19*
Тяжкий	8,73±0,80*	72,03±0,30*	55,67±0,26*	17,19±0,38*	18,63±0,32*	19,58±0,15*	3,25±0,32*
Здорові	5,34±0,19	72,39±0,12	44,51±0,20	27,80±0,22	13,17±0,08	12,04±0,13	1,59±0,23

Примітка: * – достовірність різниці між показниками дітей з алергодерматозами та здоровими (p<0,05).

тематозних ділянок, які в 70,0% спостережень через 1–2 год. із моменту появи трансформувалися в численні бульозні елементи, які швидко розкривалися з утворенням надзвичайно болючих ерозій і виразок. Оскільки патоморфологічно при цьому синдромі спостерігається тотальний некроз усіх шарів епідермісу, то закономірно, що у всіх хворих визначався позитивний симптом Нікольського. Водночас, у гострій фазі зазначалося виражене ураження всіх видимих слизових оболонок, а також порожнини рота (90,0%), глотки і гортані (30,0%), очей (80,0%), слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (60,0%) і дихальних шляхів (30,0%). У пацієнтів із синдромом Лаєлла виявлялися істотні порушення мікроциркуляції і електролітного балансу, гіповолемія, гіпоальбумінемія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, гіперфібриногенемія, нейтропенія, анемія. У 80,0% спостережених спостерігалось характерне для цього синдрому залучення внутрішніх органів до процесу (мультиорганне ураження). Найбільш значущими в розвитку синдрому Лаєлла були медикаментозні алергени (96,0%), значно рідше – харчова алергія (4,0%). Прогноз при цьому захворюванні залежить від віку, площі ураження шкіри, швидкості настання внутрішньоорганної недостатності і розвитку сепсису.

Отже, алергодерматози характеризуються вираженим поліморфізмом клінічних проявів,

гострим або хронічним стадійним перебігом, розвитком супутніх патологічних полісистемних змін. Сьогодні значно збільшилася кількість алергічних захворювань шкіри в дітей з гострим та хронічним рецидивним перебігом, а також почастишали випадки тяжких форм алергодерматозів, резистентні до традиційної терапії.

Для характеристики імунної реактивності в дітей з різними формами алергічних захворювань шкіри проводилося комплексне імунологічне обстеження, що включало оцінку показників клітинної та гуморальної ланок імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20) і гуморальної – з визначенням імуноглобулінів (IgA, IgE, IgM, IgG), ЦИК і гістаміну в крові. Визначався імунорегуляторний індекс як співвідношення CD4/CD8.

Показники клітинного імунітету – субпопуляційний склад лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20) у дітей з алергодерматозами різнилися залежно від клінічного перебігу захворювання (гострий чи хронічний), (табл. 1).

За допомогою аналізу показників клітинного імунітету виявлено, що загальна кількість лейкоцитів у дітей з алергодерматозами не перевищувала норми, але вірогідно зростала в разі тяжкого перебігу і показники були вищими порівняно з такими в контрольній групі. У всіх вікових групах та при різному ступені

Таблиця 3

Концентрація імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів та гістаміну в крові дітей з алергодерматозами залежно від клінічного перебігу, M±m

Показник	Діти з хронічними алергодерматозами	Діти з гострими алергодерматозами
IgA, г/л	0,77±0,13*	0,42±0,10**
IgE, МО/мл	358,00±125,01	519,00±87,09*
IgM, г/л	1,37±0,24	1,16±0,10*
IgG, г/л	14,84±0,16	16,89±0,37
ЦІК, МО	89,56±1,37*	480,43±5,70**
Гістамін, нг/мл	3,95±1,20*	8,70±0,97*

Примітка: * – достовірність різниці між показниками груп порівняння (* – p<0,05, ** – p<0,001).

тяжкості алергодерматозів спостерігалася тенденція до лімфоцитозу. Субпопуляційний склад лімфоцитів у крові дітей з алергодерматозами також мав певні особливості залежно від ступеня тяжкості захворювання (p<0,05), (табл. 2).

Аналіз показників клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на алергодерматози показав зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) зі зростанням кількості Т-хелперів (CD4) та зниженням кількості Т-супресорів (CD8), відповідним зростанням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), а також зростанням кількості пре-В-лімфоцитів (CD20), В-лімфоцитів (CD19) і Т-лімфоцитів натуральних кілерів (CD16), порівняно з контрольною групою, при чому більш вираженими зміни були при тяжчому перебігу захворювання (p<0,05).

Показники гуморального імунітету – субкласи імуноглобулінів (IgA, IgE, IgM, IgG), ЦІК і гістамін у крові дітей з алергодерматозами різнилися залежно від клінічного перебігу захворювання (гострий чи хронічний), (табл. 3).

Концентрація імуноглобулінів (IgA, IgE, IgM, IgG), ЦІК і гістаміну в крові дітей з алергодерматозами мала певні особливості залежно від ступеня тяжкості захворювання (p<0,05), (табл. 4).

Аналіз показників гуморальної ланки імунітету в дітей, хворих на алергодерматози, показав тенденцію до дисімуноглобулінемії зі зниженням концентрації IgA, значним зростанням концентрації

IgE і помірним зростанням IgM, IgG. Також у дітей з алергодерматозами відмічалася зростання ЦІК і гістаміну в крові порівняно з контрольною групою, при чому більш вираженими були зміни при тяжчому перебігу захворювання (p<0,05).

Обстеженим дітям з алергодерматозами виконано алергологічні *in vivo* (prick-тести, patch-тести), *in vitro* (IgE до алергенів у крові) тести з метою встановлення причинно-значущого алергену, результати яких згадані та описані вище.

За отриманими даними, зміни імунного статусу істотно залежали від характеру клінічного перебігу (гострий або хронічний) і ступеня тяжкості алергодерматозів у дітей.

Висновки

На сьогодні значно збільшилася кількість алергічних захворювань шкіри в дітей з гострим і хронічним рецидивним перебігом, а також почастишали випадки тяжких форм алергодерматозів, резистентних до традиційної терапії.

У результаті проведених досліджень встановлено аналогічні імунологічні механізми в патогенезі алергічних захворювань шкіри дітей, разом з етіологічно-значущими факторами та єдиним механізмом формування сенсibiliзації до алергенів. Отримані дані дали змогу об'єднати наведені алергічні ураження шкіри в дітей в єдину нозологічну групу алергодерма-

Таблиця 4

Концентрація імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів та гістаміну в крові дітей з алергодерматозами залежно від ступеня тяжкості захворювання, M±m

Ступінь тяжкості алергодерматозу	IgA, г/л	IgE, МО/мл	IgM, г/л	IgG, г/л	Гістамін, нг/мл
Легкий	1,54±0,08*	306,62±9,97*	1,16±0,15*	10,26±0,09*	2,02±0,10*
Середньотяжкий	1,45±0,35*	403,67±12,28*	1,24±0,18*	10,85±0,16*	4,16±0,19*
Тяжкий	0,72±0,05*	784,90±65,94*	1,37 ±0,23	13,24±0,38*	7,85±0,38*
Здорові	2,20±0,07	27,85±2,11	1,02±0,10*	8,36±0,15	0,50±0,16

Примітка: * – достовірність різниці між показниками дітей з алергодерматозами та здоровими (p<0,05).

тозів. Найпоширеніші клінічні варіанти алерго-дерматозів у дітей: atopічний дерматит, простий та алергічний контактні дерматити, різні форми екземи, гостра і хронічна алергічна кропив'янка, токсикодермії, набряк Квінке, а найрідші — багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона) і гострий епідермальний некроліз (синдром Лаєлла).

З метою оптимізації діагностики алергодерматозів, оцінки ступеня тяжкості та динаміки клінічного перебігу, ефективності проведеної терапії, подальшого прогнозу доцільно, крім

оцінки клінічних проявів, визначати показники клітинної і гуморальної ланок імунітету з виявленням концентрації субпопуляцій лімфоцитів, сироваткових імуноглобулінів, ЦІК і гістаміну в крові. Вивчення клінічних і параклінічних особливостей алергодерматозів у дітей сприятиме розробці диференційно-діагностичних критеріїв різних варіантів алергодерматозів у дітей, своєчасній точній діагностиці та призначенню патогенетично обґрунтованого лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akan A, Dibek-Misirlioglu E, Civelek E, Vezir E, Kocabas CN. (2020). Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. *Allergologia et Immunopathologia*. 48 (2): 175–181. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.008. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054619301156>.
2. Beltrani VS. (1998). Allergic Dermatoses. *Medical Clinics of North America*. 82 (5): 1105–1133. doi:10.1016/S0025-7125(05)70405-3. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505704053>.
3. Bourrain JL. (2017). Toxicodermias. *EMC — Dermatologia*. 51 (4): 1–13. doi: 10.1016/S1761-2896(17)87052-7. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289617870527>.
4. Dowling PJ, Kader R, Portnoy JM. (2019). COLA (Conferences On-Line Allergy) at 10 Years — Evolution of an Online Fellowship Curriculum. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7 (8): 2568–2573. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.025. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819305975>.
5. Fawbert K, Leech S. (2020). Recurrent urticaria and angioedema. *Paediatrics and Child Health*. 30 (7): 243–248. doi: 10.1016/j.paed.2020.04.001. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172222030072X>.
6. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JL. (2017). Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76 (5): 811–817. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.024. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216312853>.
7. Millon GG, Lopez-Bran E. (2018). Toxicodermias. *Medicine — Programa de Formacion Medica Continuada Acreditado*. 12 (48): 2846–2853. doi: 10.1016/j.med.2018.01.007. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300076>.
8. Napolitano M, Fabbrocini G, Patruno C. (2019). Allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis: A retrospective study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7 (7): 2459–2461. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.045. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819303307>.
9. Nassau S, Fonacier L. (2020). Allergic Contact Dermatitis. *Medical Clinics of North America*. 104 (1): 61–76. doi: 10.1016/j.mcna.2019.08.012. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712519300884>.
10. Nguyen V, Simon L, Jaqua E. (2016). Allergic Dermatoses. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 43 (3): 433–449. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.011. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454316300239>.
11. Noe MH, Micheletti RG. (2020). Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clinics in Dermatology*. 6: 738–744. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.016. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X20301498>.
12. Ozceker D, Haslak F, Dilek F, Sipahi S, Yucel E, Guler N, Tamay Z. (2019). Contact sensitization in children with atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 47 (1): 47–51. doi: 10.1016/j.aller.2018.06.002. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054618301009>.

Відомості про авторів:

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

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

М.І. Кінаш

Деякі аспекти розвитку та корекції вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози у дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 40-46. doi 10.15574/SP.2020.112.40

For citation: Kinash M.I. (2020). Some aspects of the development and correction of secondary exocrine insufficiency of the pancreas in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 40-46. doi 10.15574/SP.2020.112.40

На основі аналізу літературних джерел висвітлено основні причини та механізми розвитку вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози в дітей. Розкрито основні механізми регуляції та особливості функціональної активності підшлункової залози в дітей. Відмічено важливість панкреатичних ферментів для фізіологічного травлення поживних речовин та забезпечення задовільного нутритивного статусу дитини. Показано, що основною причиною розвитку вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози в дітей є порушення активності панкреатичних ферментів у дванадцятипалій кишці. Перераховані фактори, які мають негативний вплив на ефективність дії ферментів підшлункової залози шляхом порушення їх активації і їх інактивації в дванадцятипалій кишці. До них належать: 1) розлади моторики шлунково-кишкового тракту; 2) дефіцит жовчних кислот; 3) порушення ентеро-панкреатичної регуляції діяльності підшлункової залози; 4) гіперацидні стани шлунка та дванадцятипалої кишки; 5) дисбактеріоз кишечника; 6) порушення відтоку панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку. Також розкрито механізми негативного впливу даних факторів на активність панкреатичних ферментів. Відмічено, що зростання поширеності вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози зумовлено особливістю захворювань травної системи, зокрема, поєднаним характером уражень різних відділів шлунково-кишкового тракту. Проаналізовано ефективні властивості та показання до застосування мінітаблетованого ферментного препарату, вказано дозування ферментних препаратів для дітей відповідно до вітчизняних і закордонних рекомендацій. Наведено перелік патологічних станів, при яких доцільно застосовувати ферментні препарати, а також вимоги, яких слід дотримуватися в застосуванні ферментних препаратів для досягнення максимальної ефективності під час замісної ферментотерапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, екзокринна недостатність підшлункової залози, ферментні препарати.

Some aspects of the development and correction of secondary exocrine insufficiency of the pancreas in children

M.I. Kinash

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Based on the analysis of literature sources, the main causes and mechanisms of the secondary exocrine pancreatic insufficiency in children are highlighted. The main mechanisms of regulation and peculiarities of functional activity of the pancreas in children are discussed. The importance of pancreatic enzymes for physiological digestion of food nutrients as well as for ensuring satisfactory nutritional status of a child is noted. It is shown that the main reason for the development of secondary exocrine insufficiency of the pancreas in children is a violation of the pancreatic enzymes activity in the duodenum. Factors that adversely affect the effectiveness of pancreatic enzymes by disrupting their activation or inactivation in the duodenum have been listed. They include: 1) motility disorders of the gastrointestinal tract; 2) bile acid deficiency; 3) violation of entero-pancreatic regulation of the pancreas; 4) hyperacidic conditions of the stomach and duodenum; 5) intestinal dysbacteriosis; 6) violation of the outflow of pancreatic juice into the duodenum. The mechanisms of negative influence of these factors on the activity of pancreatic enzymes are also revealed. It is noted that the increase in the prevalence of secondary exocrine pancreatic insufficiency is due to the peculiarities of diseases of the digestive system, namely, the combined nature of the lesions of different parts of the gastrointestinal tract. The effective properties of the mini-tablet enzyme preparation, as well as indications for its use are analyzed; the dosage of enzyme preparations for children in accordance with domestic and foreign recommendations was discussed. The list of pathological conditions in which it is advisable to use enzyme preparations, as well as the requirements that must be met when using enzyme preparations to achieve maximum effectiveness during enzyme replacement therapy.

The author declares no conflict of interest.

Key words: children, exocrine insufficiency of the pancreas, enzyme preparations.

Некоторые аспекты развития и коррекции вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей

М.И. Кинаш

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

На основании анализа литературных источников освещены основные причины и механизмы развития вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей. Раскрыты основные механизмы регуляции и особенности функциональной активности поджелудочной железы у детей. Отмечена важность панкреатических ферментов для физиологического пищеварения питательных веществ и обеспечения удовлетворительного нутритивного статуса ребенка. Показано, что основной причиной развития вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей является нарушение активности панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке. Перечислены факторы, негативно влияющие на эффективность действия ферментов поджелудочной железы путем нарушения их активации или инактиваации в двенадцатиперстной кишке. К ним относятся: 1) расстройства моторики желудочно-кишечного тракта 2) дефицит желчных кислот; 3) нарушение энтеро-панкреатической регуляции деятельности поджелудочной железы; 4) гиперацидные состояния желудка и двенадцатиперстной кишки; 5) дисбактериоз кишечника; 6) нарушение оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Также раскрыты механизмы негативного влияния данных факторов на активность панкреатических ферментов. Отмечено, что рост распространенности вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы обусловлен особенностью заболеваний пищеварительной системы, а именно, совмещенным характером поражений различных отделов желудочно-кишечного тракта. Проанализированы эффективные свойства и показания к применению минитаблетованого ферментного препарата, указаны дозирования ферментных препаратов для детей в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями. Приведен перечень патологических состояний, при которых целесообразно применять ферментные препараты, а также требования, которые необходимо соблюдать при применении ферментных препаратов для достижения максимальной эффективности при заместительной ферментотерапии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, ферментные препараты.

Вивчення екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) у дітей на сьогодні залишається однією з найактуальніших і водночас найменш досліджених проблем дитячої гастроентерології [1,3,10,17,23]. За останнє десятиліття значно зросла кількість публікацій, присвячених цій темі [4–6,9,12,25], проте немає точних даних щодо епідеміології ЕНПЗ у дитячій популяції, крім того, у більшості випадків ЕНПЗ часто недооцінюється та не діагностується на ранніх стадіях розвитку [3,23,27].

Екзокринна недостатність підшлункової залози — це зменшення кількості та/або активності панкреатичних ферментів у просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК) до рівня, недостатнього для підтримання фізіологічних процесів травлення в організмі людини, а це призводить до розвитку мальдигестії та мальабсорбції макро- і мікроелементів.

Зазначена патологія може мати як первинний, так і вторинний характер. Первинна ЕНПЗ розвивається на тлі вроджених спадкових хвороб, що супроводжуються ізольованою втратою амілазної, протеазної, ліпазної функції або загальною ензимною депресією (муковіцидоз, синдром Шелдона—Рея, синдром Швахмана—Даймонда, синдром Кларка—Хедвілда, синдром Йохансона—Блізарда, синдром Пірсона, синдром Джене), на тлі аномалій розвитку ПЗ (гіпоплазія чи агенезія ПЗ), при кістофіброзі, автоімунному чи хронічному панкреатиті тощо. Первинна ЕНПЗ розвивається внаслідок зміни структури та зменшення функціональної (ацинусної частини) паренхіми ПЗ [6,7,11,22,23].

Вторинна ЕНПЗ має позапанкреатичні причини розвитку — це тимчасові розлади функціонування ПЗ, які виникають здебільшого при захворюваннях травної системи (функціональна диспепсія, гастродуоденіт, дисфункція біліарного тракту, ацетонемічний синдром, синдром подразненого кишечника, гіполактазія, целиакія), а також при переїданні, вживання в їжу продуктів невідповідно до віку дитини, медикаментозному чи токсичному ураженні, кишкових інфекціях, пасивному чи активному тютюнокурінні [6,7,11,23].

Окрім того, розрізняють абсолютну і відносну ЕНПЗ. Абсолютна ЕНПЗ, або панкреатична недостатність, виникає в пацієнтів, функціональна здатність синтезу ферментів ПЗ яких <10% від норми для цього віку і статі [1,7]. Абсолютна ЕНПЗ зазвичай супроводжує спадкові хво-

роби ПЗ, вроджені вади розвитку ПЗ, а також виникає після резекції ПЗ унаслідок перенесених травм, при інфекційних захворюваннях ПЗ, пухлинах ПЗ, панкреатиті. На відміну від дорослих, новоутворення ПЗ у дітей зустрічаються вкрай рідко і, за даними літератури, становлять приблизно 0,2% усіх злоякісних пухлин дитячого віку. Це такі пухлини, як панкреатобластома, твердокістозна пухлина, протокова аденокарцинома та ацинозно-клітинна карцинома [20,23].

Відносна ЕНПЗ — це стан, при якому функціональна активність ПЗ знижена, але резерв ПЗ залишається вищим за поріг розвитку неоправних порушень травлення [7,15,23]. Відносна ЕНПЗ зазвичай супроводжує вторинну ЕНПЗ і виникає на тлі функціональної незрілості ПЗ, патології травної системи, аліментарних погрішностей (вживання великої кількості жирної, гострої, копченої, солодкої їжі, свіжих овочів та фруктів), харчової алергії [7,15].

Екзокринна (ацинусна) тканина ПЗ при народженні функціонально незріла [7,23]. Активність ліпази в новонародженого становить лише 5–10% від показників у дорослих та залишається низькою в дітей першого року життя. Секреція амілази ПЗ практично відсутня в перші шість місяців, значно зростає при введенні в їжу прикормів, але залишається недостатньо активною впродовж перших років життя. Активність пептидаз у перші місяці життя також знижена. Функціональна активність ПЗ найактивніше формується і підвищується в перші три роки життя дитини та в пубертатному періоді [7,23]. Екзокринну функцію ПЗ забезпечує 97% маси залози (панкреатичні ацинуси). Ліпаза та амілаза синтезуються і виділяються ПЗ в активній формі, а пептидази — в неактивній формі, їх перетворення в активні ферменти проходить у проксимальній частині тонкої кишки [2,8,23]. Ферменти ПЗ беруть участь у перетравленні всіх харчових нутрієнтів, але найбільш раннім проявом ЕНПЗ є мальдигестія жиру, оскільки ліпаза найбільш вразлива до інактивації [23,26]. Азоторея, надмірна фекальна екскреція азотистих речовин, може також відмічатися, якщо секреція трипсину опускається <5–10% від норми [14,23]. Амілорея в пацієнтів з ЕНПЗ спостерігається доволі рідко, оскільки недостатність амілази ПЗ зазвичай компенсується активністю амілази тонкого кишечника та слинних залоз [21,23]. У нормі ПЗ синтезує панкреатичний сік. Це безколірна рідина луж-



Рис. Активація пептидаз у дванадцятипалій кишці та регуляція секреції підшлункової залози

ної реакції (рН – 7,8–8,4), яка містить переважно ферменти (ліпазу, амілазу, мальтазу, трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластазу, прокарбоксіпептидазу) та бікарбонати. Бікарбонати синтезуються епітеліальними клітинами каналців і проток ПЗ, що виходять із панкреатичних ацинусів, разом із жовчю нейтралізують кислий шлунковий хімус у ДПК, а це допомагає зберегти активність ліпази та запустити каскад реакцій активації пептидаз (рис.). У ДПК кишкова ентерокіназа переводить неактивний трипсиноген в активний трипсин, який стимулює перетворення протеолітичних проензимів в активні форми ферментів [11,23,24,28].

Трипсин і хімотрипсин гідролізують білки до пептидів, а карбоксіпептидаза розщеплює пептиди до амінокислот, які всмоктуються в тонкому кишечнику. Ліпаза має ліполітичну дію, яка полягає в розщепленні емульгованих жовчними кислотами жирів до моногліцеридів і жирних кислот. Активність ліпази стимулюється під дією коліпази, яка з'єднується з ліпазою на крапельках жиру. Коліпаза утворюється з проколіпази внаслідок активації трипсином. Функція амілази полягає в гідролізі полісахаридів (крохмаль, глікоген) до олігосахаридів. Основними факторами регуляції екзокринної функції ПЗ (синтезу панкреатичного секрету) є ентеральні гормони: холецистокінін та секретин, що синтезуються клітинами слизової оболонки тонкої кишки. Регуляція секреторної активності ПЗ має зворотний зв'язок (рис.): підвищений рівень холецистокініну та секретину стимулює синтез панкреатичного соку, зниження їх концентрації інгібує функціональну активність ПЗ [24,28].

Кислий шлунковий вміст (рН<4,5) у ДПК ініціює синтез секретину, який через пептидний трансмембранний регулятор провідності стимулює секрецію бікарбонатів у панкреатич-

ному соку клітинами панкреатичних проток, тим самим зменшуючи рН у ДПК. Холецистокінін індукує синтез ферментів (діє на ацинозні клітини), а також потенціює вплив секретину на клітини проток ПЗ. За надходження панкреатичного секрету в ДПК ферменти ПЗ взаємодіють із холецистокінін-релізинг пептидом. Якщо рівень ферментів достатній для перетравлення харчових речовин у ДПК, то ця сполука інактивується (руйнуються пептидні зв'язки), якщо ж панкреатичних ферментів мало, тоді підвищується синтез холецистокініну, який стимулює екзокринну секрецію ПЗ. Слід зазначити, що основну роль в інактивації релізинг-пептиду холецистокініну відіграють пептидази, зокрема трипсин [11,18,24].

У дітей частіше відмічається вторинна ЕНПЗ, яка має тенденцію до зростання поширеності з кожним роком. За даними літератури, вторинна ЕНПЗ спостерігається приблизно у 42% дітей з гастродуоденальною та гепатобіліарною патологією [13,19,22], а у 86% випадків хронічні захворювання ПЗ у дітей є вторинними, розвиваються на тлі іншої соматичної патології [3,17]. Швидке втягнення ПЗ до патологічного процесу будь-якого відділу травної системи зумовлене її анатомічним положенням: розміщена в центрі черевної порожнини, межує з багатьма органами травної системи (шлунок, печінка, жовчний міхур, тонкий та товстий кишечник).

Основною причиною розвитку вторинної ЕНПЗ у дітей є порушення активності панкреатичних ферментів у ДПК, яка зумовлена рядом факторів:

1. Розлади моторики шлунково-кишкового тракту, які ведуть до порушення змішування ферментних препаратів із харчовою кашкою, що знижує їх ефективність [7,10,11,15,17,23]. Зокрема, пришвидшений пасаж хімусу призводить до зниження концентрації панкреатичних ферментів через швидке виведення з ДПК, а гастро- та дуоденостаз – до порушення змішування ферментів із харчовим хімусом. Ці явища спостерігаються при функціональній диспепсії, синдромі подразненого кишечника, целиакії, гіпо- чи гіпертиреозі, хворобі Крона тощо.

2. Дефіцит жовчних кислот, що призводить до зниження емульгування жирів, активації ліпази та трипсиногену [7,11,15]. Виникає при дисфункції жовчного міхура за гіпокінетичним типом, синдромі холестази, жовчнокам'яній хворобі, холециститі, гепатиті.

3. Порушення ентеро-панкреатичної регуляції діяльності ПЗ, які розвиваються при змен-

шенні синтезу кишкової ентерокинази, секретину та холецистокиніну при запальних захворюваннях тонкого кишечника: дуоденіт, ентерит, целиакія, гіполактазія, гіпоацидні стани шлунка, хвороба Крона [7,11,15,17,18,23].

4. Гіперацидні стани шлунка та ДПК, які супроводжуються зниженням інтрадуоденального рівня рН <5,5, унаслідок чого виникає кислотно-індукована інактивація ферментів ПЗ, кишкової ентерокинази та денатурація жовчних кислот. За рН <4 у ДПК спостерігається непоправна інактивація ліпази, за рН <3,5 – трипсину, а за рН <5 – преципітація солей жовчних кислот, що призводить до порушення емульгування жирів, зменшення кількості жовчних і жирних кислот та зниження їх всмоктування. Основними причинами зниження рН у ДПК є гастрит, виразкова хвороба шлунка чи ДПК із підвищеною кислотоутворювальною функцією, надмірний ріст мікробної флори в тонкій кишці, зниження секреції бікарбонатів [7,10,11,14,21,23].

5. Дисбактеріоз кишечника, при якому надмірне бактеріальне обсіменіння ДПК викликає руйнування ферментів ПЗ, знижує рН ДПК <5,5, а ендотоксини патогенних мікроорганізмів пошкоджують клітинні мембрани слизової оболонки тонкої кишки, що призводить до зниження секреції ентерокинази, секретину та холецистокиніну [7,11,23]. Окрім того, надмірне бактеріальне обсіменіння ДПК спричиняє передчасну декон'югацію жовчних кислот, тим самим порушуючи емульгування жирів [15]. Найчастіше надмірний бактеріальний ріст ДПК у дітей спостерігається при кишкових інфекціях, хронічному ентероколіті, синдромі подразненого кишечника, хворобі Крона.

6. Порушення відтоку панкреатичного соку в ДПК, яке може виникати за підвищення тиску в системі вивідних проток ПЗ при дисфункції сфінктера Одді, при набряку паренхіми ПЗ унаслідок дії вірусів, токсичних речовин, при ураженні вивідних проток ПЗ лямблями та при недостатності великого дуоденального сосочка. Недостатність Фатерова сосочка заслуговує особливої уваги, оскільки зумовлює виникнення дуодено-панкреатичного рефлюксу та закиду жовчі й ентерокинази в протоку ПЗ, які перетворюють неактивний трипсиноген у трипсин, що індукує цитоліз клітин ПЗ та її проток [10,11,17,23].

Враховуючи велику кількість причин розвитку багатьох патологічних станів у дітей із вторинною ЕНПЗ, основне завдання лікаря

первинної ланки медичної допомоги полягає у своєчасному виявленні й усуненні причини вторинної ЕНПЗ, а також у призначенні адекватної замісної ферментотерапії, яка нормалізує перетравлення та всмоктування поживних речовин. Діти, чий організм росте і розвивається, є надзвичайно вразливими до наслідків пізно діагностованої або нелікованої вторинної ЕНПЗ, оскільки вона проявляється тією чи іншою мірою мальдигестією та мальабсорбцією, які ведуть до розвитку мальнутриції [3,23,25,27]. Тому дітям із вторинною ЕНПЗ, як і дітям із первинною ЕНПЗ, окрім замісної ферментотерапії, призначається високоенергетична дієта без обмеження споживання жиру, враховуючи особливості основного захворювання, яке призвело до розвитку вторинної ЕНПЗ. Дієта коригується на забезпечення задовільного нутритивного статусу дитини [3,16,22,25,26]. Слід пам'ятати, що будь-яке переїдання, навіть вживання надмірної кількості дієтичних продуктів, може посилювати прояви вторинної ЕНПЗ.

Основна мета замісної ферментотерапії полягає в призначенні вискоефективного ферментного препарату (ФП) в оптимальній дозі для нормалізації процесів травлення, зменшення болю, нормалізації функції ПЗ та поліпшення якості життя пацієнта.

При вторинній ЕНПЗ слід застосовувати ФП, що відповідають таким стандартним міжнародним вимогам [16,25,26]:

1) оптимальний склад ферментів у фізіологічній пропорції за ліпазою, пептидазами та амілазою (містять достатню кількість активних ферментів, що забезпечують повний гідроліз харчових продуктів у порожнині ДПК);

2) стійкість до дії кислот у шлунку, що попереджає інактивацію ферментів;

3) найоптимальніший діапазон дії при рН 5–7 (швидке вивільнення ферментів при рН >5 у ДПК);

4) ферменти мають бути тваринного (найкраще свинячого) походження як менш алергічні;

5) рівномірність і швидкість перемішування з їжею (розмір мікросфер чи мінітаблеток не має перевищувати 2 мм у діаметрі);

6) одночасний пасаж з їжею через воротар шлунка в ДПК;

7) повне 100% вивільнення ферментів у просвіті ДПК;

8) відсутність токсичності та безпечність у застосуванні.

Саме таким вимогам відповідає високоактивний кислотостійкий ФП Мезим капсули по 10000 та 25000. Окрім того, Мезим капсули не містять жовчі, а це дає змогу призначати його пацієнтам із жовчнокам'яною хворобою. Наявність у складі препарату симетикону сприяє зменшенню кількості міхурців газу в харчовій кашці та больового відчуття кольок, тим самим поліпшуючи перемішування ферментів із хімусом. Мінітаблетки Мезим капсули виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs, що поєднує дві тверді пероральні лікарські форми в одній. Тверда капсула, що розчиняється в шлунку, містить мінітаблетки, які мають однаковий розмір (діаметр <2 мм) та покриті функціональною мембраною, а це забезпечує швидке вивільнення ферментів, рівномірність перемішування з хімусом та їх оптимальну активність у ДПК. Функціональна мембрана забезпечує 100% захист ферментів від дії шлункового соку і сприяє активації ферментів саме в ДПК. Тверда капсула препарату Мезим легко відкривається, що дозволяє висипати мінітаблетки та точно вирахувати дозу ферментів для кожного конкретного пацієнта. Завдяки цьому Мезим капсули можна призначати дітям від народження. Для цього необхідну кількість мінітаблеток дають малюку з грудним молоком чи іншою рідиною на початку вживання їжі. Дозу Мезим капсули, як і будь-якого іншого ФП, слід розраховувати за ліпазою [3,5,16,22,25,26]. Дозувати Мезим капсули легко і зручно, оскільки одна мінітаблетка містить приблизно 500 ОД ліпази.

Рекомендована стартова доза для дітей віком до 4 років становить 1000 ОД ліпази на кілограм маси тіла за добу, а для дітей віком від 4 років – 500 ОД ліпази на 1 г жирів у добовому об'ємі їжі. Дітям шкільного віку та підліткам призначають 10000–25000 ОД ліпази на одне вживання їжі. За відсутності позитивного ефекту дозу препарату збільшують під контролем змін копрограми, але не рекомендують перевищувати кількість ліпази >10000 ОД на кілограм маси тіла за добу. Добову дозу препарату рівномірно розподіляють на кількість вживань їжі за день [3,26].

Рекомендації з дозування ФП дітям закордонних педіатричних шкіл мають деякі відмінності. Так, відповідно до консенсусних рекомендацій ESPGHAN/NASPGHAN (2015 р.), дозу ферментного препарату розраховують за ліпазою, починаючи з 1000 ОД ліпази на кілограм маси тіла на одне вживання їжі для дітей

віком до 4 років і 500 ОД ліпази на кілограм маси тіла на одне вживання їжі для дітей віком від 4 років. Немовлятам рекомендують давати 2000–4000 ОД ліпази на 120 мл дитячої суміші або на одне годування грудним молоком. У дітей старшого віку рекомендована доза становить 10000–25000 ОД на одне вживання основної їжі та пів дози на перекуси [26]. Але слід пам'ятати, що дозу ФП підбирають індивідуально для кожного пацієнта, враховуючи клінічні та лабораторні показники перебігу вторинної ЕНПЗ. Тривалість застосування ФП при вторинній ЕНПЗ у середньому становить 2–3 тижні [3,16]. Вживання ферментів припиняють після зникнення клінічних і копрологічних симптомів мальдигестії та мальабсорбції, дотримуючись умови поступового зниження дози препарату кожні три дні [3,16].

Враховуючи високий рівень поширеності вторинної ЕНПЗ у дітей та її негативні наслідки, такі як розвиток синдрому мальнутриції, що спричиняє затримку росту і розвитку дитячого організму, ФП доцільно застосовувати при:

- 1) функціональній недостатності ПЗ у дітей першого року життя з проявами мальдигестії і/або мальабсорбції (особливо за порушення правил і техніки введення прикормів);
- 2) захворюваннях ПЗ, що супроводжуються первинною і вторинною ЕНПЗ;
- 3) захворюваннях шлунка та ДПК;
- 4) порушеннях моторики шлунково-кишкового тракту;
- 5) захворюваннях гепатобіліарної системи;
- 6) запальних захворюваннях кишечника, синдромі мальабсорбції;
- 7) зміні показників копрологічного дослідження калу;
- 8) порушенні мікробіоценозу кишечника;
- 9) у дітей при переїданні, одноманітному харчуванні;
- 10) у пацієнтів після опромінення.

Для досягнення максимальної ефективності замісної терапії ФП необхідно дотримуватися певних вимог [3,16,22,25]:

1) завжди підбирати адекватну дозу ФП для конкретного пацієнта (неправильно розрахована, недостатня доза ферменту знижує ефективність замісної терапії. На правильність розрахунку дози препарату вказують нормалізація частоти та характеру випорожнень, відсутність змін у копрограмі та в дослідженнях ензимного спектра;

2) тривалість і алгоритм застосування ФП слід визначати клінічними особливостями

перебігу ЕНПЗ та копрологічними змінами в пацієнта;

3) обов'язково застосовувати ФП під час або одразу після їди, щоб не порушувати рівномірного перемішування з їжею та одночасного пасажу з хімусом у ДПК;

4) проводити адекватну терапію основного захворювання;

5) не можна розтирати чи розжовувати мінітаблетки до однорідної консистенції порошку, оскільки це призводить до інактивації ферментів.

Висновки

Розвиток вторинної ЕНПЗ у дітей багатофакторний, що визначається найчастіше захво-

рюваннями шлунка, тонкого кишечника та гепатобіліарної системи внаслідок порушення активації ферментів та регуляції функціонування ПЗ. Наріжним каменем корекції вторинної ЕНПЗ у дітей має бути замісна ферментотерапія, основне завдання якої полягає в усуненні синдромів мальдигестії та мальабсорбції, нормалізації травлення й нутритивного статусу та поліпшення якості життя пацієнта. Для замісної ферментотерапії доцільно застосовувати мінітаблетовані ферментні препарати, стійкі до дії кислот шлунка, ферменти яких повною мірою проявляють активність у ДПК.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abu-El-Hajja M, Kumar S, Quiros JA et al. (2018). Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66 (1): 159–176. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715. PMID: 29280782; PMID: PMC5755713.
2. Berry AJ. (2014). Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutr Clin Pract.* 29 (3): 312–321.
3. Vyelousova OYu, Solodovnychenko IH. (2020). Formuvannya u optymalna korektsiia zovnishnosekretornoj pankreatychnoi nedostatnosti u ditej. *Hastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia.* 1 (55): 3–4. [Белоусова ОЮ, Солодовниченко ІГ. (2020). Формування й оптимальна корекція зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності у дітей. *Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія.* 1 (55): 3–4].
4. Conwell DL, Lee LS, Yadav D et al. (2014). American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 43: 1143–1162.
5. De-Madaria E, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR et al. (2013). The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol.* 13: 18–28.
6. Duggan SN. (2017). Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc.* 76 (4): 484–494. doi:10.1017/S0029665117001045. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28735575.
7. Durie PR. (2000). Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. *Med Clin North Am.* 84 (3): 609–620. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70244-3. PMID:10872418.
8. Fieker A, Philpott J, Armand M. (2011). Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol.* 4: 55–73.
9. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A et al. (2010). Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 42 (6): 381–406. doi:10.1016/S1590-8658(10)60682-2. PMID: 21078490.
10. Ghodeif AO, Azer SA. (2020). Pancreatic Insufficiency. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* PMID: 32310386.
11. Gubergric NB. (2003). Etiologiya, patogenez, klinika i lechenie ekzokrynnoj pankreaticheskoj nedostatocnosti. *Mystetstvo likuvannia.* 2: 27–32. [Губергриц НБ. (2003). Этиология, патогенез, клиника и лечение экзокринной панкреатической недостаточности. *Мистецтво лікування.* 2: 27–32].
12. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al. (2015). English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 53: 1447–1495.
13. Horlenko OM, Kossei HB, Roshko IH et al. (2013). Vtorynna pankreatychna nedostatnist u ditej, shliakhy korektsii. *Problemy klinichnoi pediatrii.* 2 (20): 78–81. [Горленко ОМ, Коссей ГБ, Рошко ІГ та ін. (2013). Вторинна панкреатична недостатність у дітей, шляхи корекції. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2 (20): 78–81].
14. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM et al. (2009). Tests of pancreatic exocrine function — clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 23 (3): 425–439.
15. Khavkin AI. (2012). Otnositel'naya e'kzokrynnaia nedostatocnost' podzheludocnoj zhelezy u detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 11 (3): 108–111. [Хавкин АИ. (2012). Относительная экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 11 (3): 108–111].
16. Kinash MI, Kabakova AB. (2009). Efektivnist zastosuvannia «Panhrolu» u ditej z ekzokrynnoiu nedostatnistiu pidshlunkovoi zalozy. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 147–151. [Кінаш МІ, Кабакова АБ. (2009). Ефективність застосування «Пангролу» у дітей з екзокринною недостатністю підшлункової залози. *Соврем педиатрия.* 2: 147–151].
17. Kumar S, Ooi CY, Werlin S et al. (2016). Risk Factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from INSP-PIRE. *JAMA Pediatr.* 170 (6): 562–569. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4955. PMID: 27064572; PMID: PMC5317277.
18. Louie DS, May D, Miller P, Owyang C. (1986). Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats. *Am J Physiol.* 250 (2, 1): G252–259. doi: 10.1152/ajpgi.1986.250.2. G252. PMID: 3953805.
19. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2009). Fermentni preparaty dlia korektsii ekzokrynnoj pankreatychnoi nedostatnosti u pediatrichnii praktytisi. *Sovremennaya pediatriya.* 6 (28): 118–122. [Марушко ЮВ, Гищак ТВ. (2009). Ферментні препарати для корекції екзокринної панкреатичної недостатності у педіатричній практиці. *Соврем педиатрия.* 6 (28): 118–122].
20. Perez EA, Gutierrez JC, Koniari LG et al. (2009). Malignant pancreatic tumors: incidence and outcome in 58 pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 44 (1): 197–203.
21. Pongprasobchai S. (2013). Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *J Gastroenterol Hepatol.* 28 (4): 99–102.
22. Rimarchuk GV, Tyurina TK. (2008). Osobennosti diagnostiki i terapevticheskoi taktiki pri hronicheskikh pankreatitah u detej. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 53 (3): 61–67. [Римарчук ГВ, Тюрина ТК. (2008).

- Особенности диагностики и терапевтической тактики при хронических панкреатитах у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 53 (3): 61–67].
23. Sankararaman S, Schindler T, Sferra TJ. (2019). Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. Nutr Clin Pract. 34 (1): S27–S42. doi: 10.1002/nsp.10388. PMID: 31535732.
 24. Shevchuk VH та ін. (2018). Fiziologhiia. Vinnytsia: Nova knyha: 448. [Шевчук ВГ та ін. (2018). Фізіологія. Вінниця: Нова книга: 448].
 25. Smith RC, Smith SF et al. (2016). Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. Pancreatology. 16: 164–180.
 26. Taylor CJ, Chen K, Horvath K et al. (2015). ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 61 (1): 144–153.
 27. Trout AT, Wallihan DB, Serai S, Abu-El-Hajja M. (2017). Secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography for assessing pancreatic secretory function in children. J Pediatr. 188: 186–191.
 28. Vujasinovic M, Valente R, Thorell A et al. (2017). Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. Nutrients. 9 (11): 1241.

Відомості про авторів:

Кінаш Марія Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, м. Воли, 1; тел.: +38-(0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-4380-977X>.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2020 р., прийнята до друку 6.12.2020 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, 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.

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). Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Для інших статей 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 з участю лабораторних тварин.

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Нумери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. 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.

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, робоча адреса, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID. Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів 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

УДК 616.248-053.2:557

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован, О.В. Макарова

Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 47-54. doi 10.15574/SP.2020.112.47

For citation: Sorokman TV, Moldova PM, Makarova OV. (2020). Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 47-54. doi 10.15574/SP.2020.112.47**Мета** – проаналізувати дані літератури щодо перспективи застосування антимікробних пептидів.

Проведено огляд наукової літератури за ключовими словами: антимікробні пептиди, дефензини, кателіцидини, діти, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антибіотикорезистентність; використано пошукову систему PubMed. З урахуванням досліджень, проведених в останні 20 років, проаналізовано тези 2256 статей. Критерій відбору статей для дослідження заснований на їх тісному зв'язку з актуальністю теми. Детальніше вивчено результати дослідження, висвітлені у 75 статтях.

Актуальним завданням сучасної наукової та практичної медицини є подолання резистентності до найпоширенішої у світі інфекції *H. pylori*. Резистентність до основних антимікробних препаратів, що входять до першої лінії лікування, досить висока. Наявність перехресної антибіотикорезистентності та безпосередній зв'язок інфекції *H. pylori* з розвитком захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки в дитячому віці зумовлюють актуальність цієї проблеми. Саме з підвищенням резистентності *H. pylori* до антибактеріальних препаратів пов'язане зростання захворювань і ускладнень, зумовлених патологією органів гастроудоденальної зони, а отже, значне збільшення витрат на лікування, що є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. У зв'язку з цим сьогодні як новий клас протиінфекційних засобів розглядаються антимікробні пептиди, які можуть прийти на зміну традиційним антибактеріальним препаратам. Найперспективнішими розробками в цьому напрямі є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів.

Основну увагу приділено клінічній ролі недавно описаних протимікробних факторів – дефензинів та кателіцидинів, які ендогенно синтезуються нейтрофілами і багатьма епітеліальними клітинами організму людини, у тому числі шлунково-кишкового тракту. Спектр їх дії досить широкий — антиоксидантний, антигіпертензивний, протигрибковий, противірусний, протибактеріальний, протипухлинний, імунорегуляторний. Зокрема, *H. pylori*-інфекція призводить до значної індукції β-дефензинів, які відіграють ключову роль в імунній відповіді шлунково-кишкового епітелію на *H. pylori*-інфекцію, впливаючи та активізуючи адаптивну імунну систему. Хоча більшість антимікробних пептидів безпосередньо синтезуються у своїх активних формах, для виконання їх функцій необхідна посттрансляційна модифікація. Окремі препарати антимікробних пептидів на сьогодні вже застосовуються в клінічній практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, *Helicobacter pylori*, антимікробні пептиди, антибіотикорезистентність.

Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice

T.V. Sorokman, P.M. Moldova, O.V. Makarova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose – to analyse of literature data on the prospects of using antimicrobial peptides.

The article presents a literature review antimicrobial peptides. We searched for published and unpublished research using Pubmed as the search engine by the key words: antimicrobial peptides, defensins, cathelicidins, children, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), antibiotic resistance taking into consideration studies conducted in the last 20 years, citation review of relevant primary and review articles, conference abstracts, personal files, and contact with expert informants. The criterion for the selection of articles for the study was based on their close relevance to the topic, thus out of 2256 analyzed articles, the findings of the researchers covered in 75 articles were crucial. An urgent task of modern scientific and practical medicine is to overcome resistance to the world's most common *H. pylori* infection. Resistance to the main antimicrobial drugs included in the first line of treatment is quite high. The presence of cross-antibiotic resistance and the direct association of *H. pylori* infection with the development of gastric and duodenal diseases in childhood have led to the urgency of this problem. It is with the increase in resistance of *H. pylori* to antibacterial drugs associated with the growth of diseases and complications caused by pathology of the gastroduodenal area, and hence — a significant increase in treatment costs, which is not only medical but also socio-economic problem. Therefore, antimicrobial peptides, which can replace traditional antibacterial drugs, are considered a new class of anti-infectives today. The most promising developments in this direction are the study of the antibacterial effect of endogenous antimicrobial peptides.

The main attention is paid to the clinical role of the recently described antimicrobial factors — difensins and cathelicidins, which are endogenously synthesized by neutrophils and many epithelial cells of the human body, including the gastrointestinal tract. The range of their action is quite wide — antioxidant, antihypertensive, antifungal, antiviral, antibacterial, antitumor, immunoregulatory. In particular, *H. pylori* infection leads to a significant induction of β-defensins, which play a key role in the immune response of the gastrointestinal epithelium to *H. pylori* infection, affecting and activating the adaptive immune system. Although most antimicrobial peptides are directly synthesized in their active forms, posttranslational modification is required to perform their functions. Some drugs of antimicrobial peptides are already used in clinical practice.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, *Helicobacter pylori*, antimicrobial peptides, antibiotic resistance.

Перспектива применения антимикробных пептидов

в качестве антихеликобактерных средств в педиатрической практике

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован, О.В. Макарова

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель — проанализировать данные литературы о перспективах применения антимикробных пептидов.

Проведенный обзор научной литературы по ключевым словам: антимикробные пептиды, дефензины, кателіцидини, діти, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антибіотикорезистентність; использована поисковая система PubMed. Принимая во внимание исследования, проведенные в последние

20 лет, проанализированы положения 2256 статей. Критерий для отбора статей для исследования был основан на их тесной актуальности с темой. Более подробно изучены результаты исследования, освещенные в 75 статьях. Актуальной задачей современной научной и практической медицины является преодоление резистентности к наиболее распространенной в мире инфекции *H. pylori*. Резистентность к основным антимикробным препаратам, входящим в первую линию лечения достаточно высока. Наличие перекрестной антибиотикорезистентности и непосредственная связь инфекции *H. pylori* с развитием заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в детском возрасте обуславливают актуальность этой проблемы. Именно с повышением резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам связан рост заболеваний и осложнений, обусловленных патологией органов гастродуоденальной зоны, а следовательно, значительное увеличение расходов на лечение, а это является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. В связи с этим сегодня как новый класс противоинфекционных средств рассматриваются антимикробные пептиды, которые могут прийти на смену традиционным антибактериальным препаратам. Наиболее перспективными разработками в этом направлении являются исследования антибактериального воздействия эндогенных антимикробных пептидов. Основное внимание уделено клинической роли недавно описанных противомикробных факторов — дефензинов и кателицидинов, которые эндогенно синтезируются нейтрофилами и многими эпителиальными клетками организма человека, в том числе желудочно-кишечного тракта. Спектр их действия достаточно широк — антиоксидантный, антигипертензивный, противогрибковый, противовирусный, противобактериальный, противоопухолевый, иммунорегулирующий. В частности, *H. pylori* инфекция приводит к значительной индукции β -дефензинов, которые играют ключевую роль в иммунном ответе желудочно-кишечного эпителия на *H. pylori*-инфекцию, активизируя адаптивную иммунную систему. Хотя большинство антимикробных пептидов непосредственно синтезируются в своих активных формах, для выполнения их функций необходима посттрансляционная модификация. Отдельные препараты антимикробных пептидов на сегодня уже используются в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, *Helicobacter pylori*, антимикробные пептиды, антибиотикорезистентность.

Антибіотикорезистентність є однією з найбільших проблем громадського здоров'я [30]. Розуміння біохімічних і генетичних основ резистентності має першорядне значення для створення стратегій стримування виникнення, поширення резистентності та розроблення інноваційних терапевтичних підходів проти мікроорганізмів із множинною стійкістю [38]. Внутрішні механізми проти антибіотиків зазвичай кодуються хромосомами, а набуті отримуються шляхом горизонтального перенесення генів і містять закодовані плазмідами специфічні ферменти, які можуть модифікувати антибіотик або його мішень. Ці механізми становлять серйознішу загрозу для здоров'я людини через зміну контексту детермінанти резистентності з хромосомного на плазмідно-опосередкований, що призводить до їх посиленої експресії та поширення [9]. Здатність багатьох видів мікроорганізмів рости у вигляді біоплівки ще більше ускладнює лікування інфекцій звичайними антибіотиками. Основні механізми толерантності до антибіотиків і резистентності біоплівок у багатьох випадках мають генетичну основу [2]. Подолання стійкості до антимікробних препаратів на цей час має важливе значення. Нові підходи до подолання антибіотикорезистентності включають застосування фагопрепаратів, антимікробних пептидів, біоактивних ад'ювантів, геноспецифічних пептидів, стромальних клітин мезенхіми тощо [22,26,39,51,67]. Актуальним завданням сучасної наукової та практичної медицини є подолання резистентності до найпоширенішої у світі інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [6]. Безпосередній зв'язок інфекції *H. pylori* з розвитком захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки, у тому числі в дитячому віці,

зумовлює актуальність цієї проблеми, оскільки резистентність до основних антимікробних препаратів, що входять до першої лінії лікування, зокрема до кларитроміцину, становить, за різними джерелами, від 21% в Австрії до 6% у Фінляндії та Нідерландах [12,41,53]. Це показує, що стійкість до кларитроміцину значно варіюється між сусідніми європейськими країнами, підкреслюючи необхідність вивчення резистентності до антибіотиків окремо в кожному географічному регіоні для кращого керування схемами емпіричного лікування. Показники резистентності до метронідазолу зростають у багатьох європейських країнах, коливаючись від 14% до 33% [29,64]. Дослідження, проведене в Україні [49], показало, що серед хворих на *H. pylori* асоційовану дуоденальну виразку резистентність до препаратів групи нітроїмідазолів становила 31,9%. У 11,6% випадків перехресна резистентність *H. pylori* до препаратів групи нітроїмідазолів не спостерігалася. Резистентність до кларитроміцину становила 10,1%, що не перевищувало припустимий 20% бар'єр для його призначення в схемах антигелікобактерної терапії першої лінії. Подвійна резистентність *H. pylori* до антибактеріальних препаратів дорівнювала 5,8%. Загальна тенденція до підвищення стійкості до антибіотиків останніми роками призводить до того, що лікування стає складнішим, оскільки кількість штамів *H. pylori*, резистентних до застосовуваних антибактеріальних препаратів, неухильно збільшується. Резистентні штами *H. pylori* значно тяжче піддаються ерадикації, що знижує на 20–50% ефективність рекомендованих лікувальних схем і робить їх економічно невігідними [37]. Так, саме з підвищенням резистентності *H. pylori* до антибактеріальних

препаратів пов'язують зростання захворювань і ускладнень, зумовлених патологією органів гастродуоденальної зони, а отже, — значне збільшення витрат на лікування, що є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. На порозі XXI ст. медики і фармацевти зіткнулися з проблемою пошуку альтернативи традиційним антибіотикам. Найперспективнішими розробками в цьому напрямі є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів, які на сьогодні розглядаються як новий клас природних антибіотиків та можуть прийти на зміну традиційним препаратам [14].

Антимікробні пептиди (АП) — це різноманітний клас молекул, що виявляють антимікробну активність за різних механізмів, включаючи руйнування бактеріальних мембран і секвестрацію необхідних поживних речовин. АП слугують первинною мірою захисту від патогенів і задіяні в системі вродженого імунітету [3]. Описано понад 800 таких пептидів, які містять молекули з багатьох тканин і типів клітин безхребетних, хребетних, рослин і грибів; деякі хемокіни, цитокіни, нейропептиди, нейрогормони і фрагменти білків. Незважаючи на величезну різноманітність, на підставі структурної організації можна поділити АП на кілька груп: лінійні α -спіральні пептиди (магаїнін, мелітин, цекропін тощо); пептиди, що містять певні амінокислоти (гістидин, проліном); пептиди, що мають складну просторову організацію, містять дисульфідні містки, тіоефірні цикли тощо [4]. Основним місцем розташування АП є поверхня епітеліальних клітин слизових оболонок, шкірних покривів, азурофільні гранули нейтрофілів, клітини Панета [36]. Продукція АП може бути як конститутивною, так і індукцією. Синтез АП індуктується переважно патогенасоційованими молекулярними структурами інфекційних агентів і цитокінами (IL-1b, IL-8/CXCL8, TNF-а тощо),

які реалізують свою дію через TLR, NLR і цитокінові рецептори відповідно [21]. Найбільш загальною ознакою є їхня здатність руйнувати клітинну мембрану прокариот. АП вбудовуються в цільові бактеріальні клітини і, змінюючи свою конформацію, утворюють структури, які в деяких випадках нагадують канали. Деякі молекули АП можуть прикріплюватися до поверхні бактеріальної клітини і утворювати ділянки підвищеної концентрації, за досягнення критичного числа яких вони діють подібно до миючих засобів [69]. Як позитивно заряджені молекули АП проникають крізь мембрани паразитарних і бактеріальних клітин та зв'язуються з поліаніонними молекулами РНК і ДНК [1]. Відповідно до моделі (рис. 1) Шай-Мацузака-Хуанга (Shai-Matsuzaki-Huang), взаємодія АП із бактеріальною мембраною являє собою кумуляцію молекул дефензиву на зовнішній поверхні бактеріальної мембрани за рахунок електростатичних взаємозв'язків, проникнення АП у ліпідний бішар мембрани і дестабілізації мембрани з порушенням її цілісності.

Клітинна стінка бактерій добре проникна не тільки для поживних речовин, але й для таких маленьких молекул, як АП. Позитивний заряд молекули АП сприяє виникненню електростатичного взаємозв'язку між АП із такими негативно зарядженими поверхневими компонентами мембрани, як ліпополісахариди грамнегативних бактерій і тейхоєві кислоти, ліпотьейхоєві кислоти і лізилфосфатидилгліцерол грампозитивних бактерій [40,59,60,74].

Спектр дії АП досить широкий. Вони мають антиоксидантний, антигіпертензивний, протигрибковий, противірусний, протибактеріальний [8,42,73] та, як на сьогодні передбачають, і протипухлинний вплив [34]. АП також беруть участь у модуляції імунної відповіді [44], (табл.).

Своєю чергою, бактерії і гриби, які паразитують на макроорганізмі, також змінили свої

Таблиця

Окремі антимікробні пептиди з імуномодулюючою активністю

Антимікробний пептид	Ефект
Людський кателіцидин LL37 (локалізація: шлунково-кишковий тракт, респіраторні шляхи, нейтрофіли)	Підсилює синтез IgG і активність макрофагів [15], продукує протизапальну відповідь, виступає хемоатрактантом для дендритних клітин [17]
Пептид нейтрофілу людини-1 (HNP-1), (локалізація: В-лейкоцити, Т-лейкоцити нейтрофіли, скелетні м'язи, легеневий епітелій, шлунково-кишковий тракт)	Підвищує активність макрофагів, дезактивує екзотоксини моноцитів і опасистих клітин, регулює фактор некрозу пухлинних клітин [63]
Індоліцидин (локалізація: В-лейкоцити, Т-лейкоцити, нейтрофіли, легеневий епітелій)	Регулює фактор некрозу пухлинних клітин, пригнічує проліферативну активність спленоцитів [66]
Апідацин (локалізація: гемолімфа)	Продукує молекули CD80, яка активує Т-клітини [71]

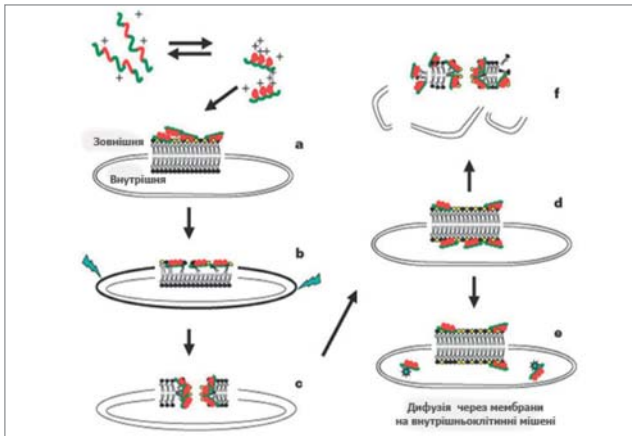


Рис. 1. Модель Шай-Мацузакі-Хуанга (Shai-Matsuzaki-Huang), [74]

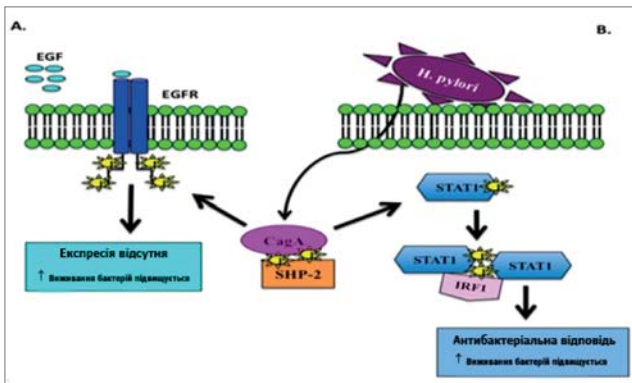


Рис. 2. Схематичне зображення *H. pylori* в шлунковому епітелії: (А) SagA індукуює дефосфорилювання EGFR, що скасовує експресію hBD3 і підвищує життєздатність бактерій; (В) SagA інгібує IFN- γ -залежний сигнал STAT1, що, своєю чергою, сприяє виживанню бактерій [50]

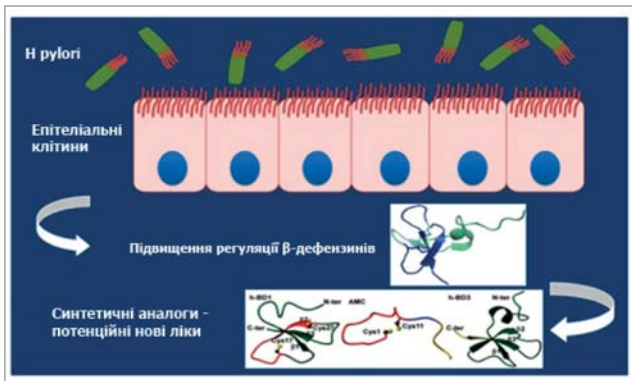


Рис. 3. Схематичне зображення зв'язку β -дефензинів та інфекції *H. pylori* [50]

геноми, щоб протистояти імунній системі [7]. Природжена імунна відповідь забезпечує захист організму від дії патогенів і призводить до подальшої активації адаптивної імунної системи. На відміну від адаптивної імунної відповіді, яка нарощує свою активність протягом кількох днів і забезпечує тривалий імунітет, уроджена імунна відповідь забезпечує негайний захист від інфекції. Вроджена імунна відповідь не ґрунтується на ідентифікації специфічних антигенів і, отже, менш специфічна за

адаптивну імунну відповідь. АП виступають первинним ефектором уродженої імунної системи, виконуючи роль природних антибіотиків [74]. Найбільш вивчені та мають значення для організму людини сімейства АП дефензини (ДФ) та кателіцидини (КД). ДФ мають антимікробну активність широкого спектра дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, вірусів, грибів і найпростіших [57]. Поряд з їх прямими антимікробними властивостями ДФ відіграють роль у клітинноопосередкованому імунітеті як хемоатрактанти для незрілих дендритних клітин [74,52]. У людей ДФ класифікують залежно від розташування в їх молекулі дисульфідних містків на α -дефензини (кодовані генами DEFA та переважно експресуються в клітинах Панета тонкої кишки) [43], β -дефензини (кодовані генами DEFB та секретуються в тонкому і товстому кишечнику) [70] та θ -дефензини, експресія яких обмежена резус-макаками [48].

У кишечнику людини виробляються α -дефензини 5 і 6 (hD5 і hD6), експресія яких обмежена клітинами Панета [13]. Важливо, що hD5 та hD6 синтезуються як неактивні попередники [25]. Хоча дослідження *in vitro* широко продемонстрували антимікробні властивості hD5, внесок цього α -дефензину в кишковий імунітет залишається не визначеним, однак в окремих дослідженнях визначена роль hD5 у регуляції мікробіоти кишечника за відсутності інфекції шляхом значного зниження рівня сегментованих ниткоподібних бактерій, що належать до сімейства *Clostridiales* [56]. Хоча hD5 та hD6 мають спільну структурну схожість, hD6 виявляє незначну пряму антимікробну активність. Важливо, що ця протимікробна активність hD6 поширюється також на *Yersinia enterocolitica* та *L. Monocytogenes in vitro*, що свідчить про широку антимікробну функцію цього пептиду. Найбільш вивченими β -дефензинами кишечника є β -дефензини людини 1–4 (hBD-1, hBD-2, hBD-3 та hBD-4). Регуляція цих пептидів різна: hBD-1 – конституційно, активність hBD 2–3 підвищується внаслідок впливу інфекційних та запальних подразників [54].

Дефензини відіграють важливу роль у виникненні інфекції *H. pylori*. Останніми роками вивчено ряд β -дефензинів, але найкраще характеризуються hBD1, hBD2, hBD3 та hBD4. Однак різні hBD є вибірконими у своїй діяльності. hBD1 більш активний щодо грамнегативних бактерій, тоді як hBD-2, hBD-3 та hBD-4

також активні щодо грампозитивних бактерій та дріжджів [55]. У хворих, інфікованих *H. pylori*, у слизовій оболонці шлунка виявлено підвищений рівень hBD-2, 3, 4 [16]. *H. pylori* індукує ендогенну експресію hBD-2 з епітеліальних клітин шлунка, що регулюється рецептором розпізнавання NOD1 (нуклеотидзв'язуючий лігандний домен 1). При *H. pylori*-індукованому гастриті спостерігається суттєве збільшення експресії hBD-1 та hBD-2 щодо контролю, що свідчить про важливу роль вродженого захисту господаря від потенційно шкідливих подразників шлунка. Більше того, пацієнти з гастритом, інфікованим *H. pylori*, надмірно експресують мРНК hBD-2. Спостерігається помітне розмаїття експресії hBD-2 у шлунку осіб із *H. pylori*. hBD-1 експресується нерівномірно, що вказує на відсутність регуляторів транскрипції прозапальних маркерів у гені hBD-1 [28]. hBD-3 регулярно експресується в кишечнику за наявності *H. pylori* [45], тоді як hBD-4 погано експресується. Однак штам *saGA(+)* (асоційований із цитотоксином ген) *H. pylori* призводить до значної експресії hBD-4 порівняно зі штамом *saGA (-)*. Дослідження [65] показує, що *H. pylori* модулює експресію β -дефензинів, які є критичними регуляторами вродженої імунної відповіді в господаря. Антимікробні білки здатні змінювати структуру мікробіоти кишечника під час зараження господаря. Під час інфекції *H. pylori* система секреції типу IV експортує *CaGA* в клітини господаря. Транслокований *CaGA* піддається фосфорилюванню тирозину в клітинах-хазяїна і безпосередньо опосередковує активацію SHP-2 (Src homology domain P-2) шляхом зв'язування з доменами SH2 залежно від фосфорилювання. Після активації *CaGA* SHP-2 дефосфорилює внутрішньоклітинні домени EGFR, тим самим скасовуючи синтез hBD-3 (мРНК та білок), і підвищує життєздатність бактерій [5]. *CaGA* також дає змогу модулювати запальні реакції епітеліальних клітин, запобігаючи індукції IFN- γ -залежного фосфорилювання STAT1 і трансактивації IRF1 у цільових епітеліальних клітинах (рис. 2). Таке інгібування каскаду передачі ключового сигналу може являти собою бактеріальну адаптацію для модуляції імунної відповіді слизової оболонки господаря для сприяння виживанню бактерій у шлунку [50].

Здатність *H. pylori* змінювати шлункову мікробіоту, ймовірно, визначається кількома факторами, включаючи генетичний фон, штам *H. pylori* і тривалість інфекції (рис. 3). *H. pylori*

інфекція призводить до значної індукції β -дефензинів, які відіграють ключову роль в імунній відповіді шлунково-кишкового епітелію на *H. pylori*-інфекцію, впливаючи та активізуючи адаптивну імунну систему.

Особи з виразковою хворобою мають меншу експресію hBD-1 і більшу hBD-2, особливо така модель виражена в інфікованих *H. pylori*. Ймовірно, підвищена експресія hBD-2 є захисною реакцією шлункового епітелію для обмеження інфекції [47].

Кишкові КД конститутивно експресуються клітинами епітелію товстої кишки [46,65], можуть помітно підвищуватися у відповідь на кишкову інфекцію. Подібно до α -дефензинів, КД синтезуються як неактивні форми і потребують протеолітичної обробки — розщеплення на С-кінці для вивільнення зрілого пептиду LL-37 (hCAP18) [16]. Примітно, що дефіцит КД збільшує несприйнятливості до інфікування ентерогеморагічною кишковою паличкою та *C. Rodentium* [10], вірусами та грибами [11,20,61]. КД усувають внутрішньоклітинні мікобактерії, а також відіграють регуляторну роль у різних процесах автофагії, зокрема посилення злиття мікобактеріальних фагосом з автофагосомами та автолізосомами [27]. Як ключовий імуномодулятор, hCAP18 має як про-, так і протизапальну функцію в різних клітинах/тканинах і мікросередовищах [19]. У цей час досліджується бактерицидна активність та репараційна здатність різних дериватів КД (LL-20-LL-38) і можливість їх терапевтичного використання.

На сьогодні показано, що P10 може ефективно контролювати інфекції, асоційовані з atopічним дерматитом [75], пептид LL-37 сприяє саногенезу пневмонії, викликаній метицилінрезистентними бактеріями *Staphylococcus aureus*, пептиди LL-37, CATH-1, CATH-2, CRAMP володіють антибактеріальною активністю проти *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [33,62,72].

Відомо, що в осіб, інфікованих *H. pylori*, підвищена експресія hCAP-18/LL-37 у слизовій оболонці шлунка, а значить збільшення продукції бактерицидного пептиду LL-37 може відіграти ключову роль у захисті хазяїна проти *H. pylori* [24]. Підвищена експресія пептиду hCAP-18/LL-37 у шлунковому слизі інфікованих осіб може виконувати додаткові функції — протизапальну та цитопротекторну [31].

У науковій літературі обговорюються результати досліджень активності АП у дітей,

зокрема, при інфекції сечовидільної системи [35], респіраторної системи [18,32], атопічного дерматиту [68], середнього отиту [58]. Окремі деривати АП мають більш виражену антибактеріальну активність за оригінальні пептиди. Відомі препарати антимікробних пептидів, зокрема, CZEN 002 застосовується при вульвовагінальному кандидозі, hB1345, CLS001 — для лікування акне, hLF1-11 — для лікування бактеріальних і грибкових інфекцій як імунomodulatory, IMX942 — для лікування бактеріальних інфекцій, PAC-113 — для лікування орофарингіального кандидозу, MX226/MBI 226, MSI78 — як антисептики.

Отже, з огляду на велику різноманітність «живих» молекул, присутніх у шлунково-кишковому тракту, все гостріше постає питання про біоценоззберігаючу терапію інфекції *H. pylori*. Це вказує на необхідність пошуку препаратів, альтернативних класичним антибіотикам, розумної оптимізації схем лікування і профілактики, а також раціоналізації застосування існуючих антибактеріальних препаратів. Останнім часом з'являється все більше відомостей про розробку нових форм препаратів на основі природних АП для лікування. Хоча більшість АП безпосередньо синтезуються у своїх активних формах, для їх функцій необхідна посттрансляційна модифікація шляхом фосфорилування, додавання D-амінокислот, метилювання, амідування, глікозилювання, утворення дисульфідного зв'язку та протеолі-

тичного розщеплення. У деяких випадках ці посттрансляційні модифікації можуть бути важливими для проєктування нових синтетичних АП. Однак створення таких препаратів має ряд недоліків, включаючи високу вартість їх синтезу, а отже, і досліджень щодо безпечності та ефективності, зниження активності АП під дією солей, протеолітичних ферментів, зміни рН, можливі алергічні реакції внаслідок їх застосування, а також деякі супутні біологічні ефекти. Проте в подоланні цих проблем досягнуті певні успіхи, і на сьогодні ряд препаратів на основі АП знаходяться у II і III фазах клінічних досліджень.

Висновки

В огляді основну увагу приділено функції антимікробних пептидів, зокрема, дефензинів і кателіцидинів. Важливим висновком є висока ймовірність ролі антимікробних пептидів у забезпеченні повсякденного захисту слизових оболонок від грамнегативних бактерій, зокрема *H. pylori*. Використання природної активності антимікробних пептидів може допомогти в лікуванні інфекції *H. pylori* або для відновлення дисбактеріозу кишечника. Більш повне розуміння регуляторних механізмів, що забезпечують експресію антимікробних пептидів, буде фундаментальним для їх терапевтичного застосування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alalwani SM, Sierigk J, Herr Ch, Pinkenburg O et al. (2010). The antimicrobial peptide LL-37 modulates the inflammatory and host defense response of human neutrophils. *Eur J Immunol.* 40 (4): 1118–1126. doi: 10.1002/eji.200939275.
- Arslan N, Yilmaz O, Demiray-Gurbuz E. (2017). World Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2823 (16): 2854–2869. doi: 10.3748/wjg.v23.i16.2854.
- Bandurska K, Berdowska A, Barczynska-Felusiak R, Krupa P. (2015). Unique features of human cathelicidin LL-37. *Biofactors.* 41 (5): 289–300. doi: 10.1002/biof.1225.
- Barksdale SM, Hrifko EJ, van Hoek ML. (2017). Cathelicidin antimicrobial peptide from Alligator mississippiensis has antibacterial activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Dev Comp Immunol.* 70: 135–144. doi: 10.1016/j.dci.2017.01.011.
- Bauer B, Wex T, Kuester D, Meyer T, Malfertheiner P. (2013). Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Helicobacter.* 18 (1): 6–12. <https://doi.org/10.1111/hel.12000>.
- Bilgicler C, Stadlmann A, Makrithathis A et al. (2018). Austrian *Helicobacter* Study Group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. Prospective multicentre clinical study on inter- and inpatient genetic variability for antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect.* 24: 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.025>.
- Brannan AM, Whelan WA, Cole E, Booth V. (2015). Differential scanning calorimetry of whole *Escherichia coli* treated with the antimicrobial peptide MSI-78 indicate a multi-hit mechanism with ribosomes as a novel target. *Peer J.* 3: 516. doi: 10.7717/peerj.1516.
- Buda De Cesare G, Cristy SA, Garsin DA, Lorenz MC. (2020). Antimicrobial Peptides: a New Frontier in Antifungal Therapy *mBio.* 11 (6): e02123–20. doi:10.1128/mBio.02123–20.
- Chen D, Cunningham SA, Cole NC, Peggy C. (2017). Antimicrob Agents Chemother. 61 (4): e02530–16. doi: 10.1128/AAC.02530–16.
- Chromek M, Arvidsson I, Karpman DT. (2012). The antimicrobial peptide cathelicidin protects mice from *Escherichia coli* O157: H7-mediated disease. *PLoS One.* 7 (10): e46476. doi: 10.1371/journal.pone.0046476.
- Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. (2020). Vitamin d-cathelicidin axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 20 (2): e12. doi: 10.4110/in.2020.20.e12.
- Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF et al. (2012). Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 67: 170–173. doi: 10.1093/jac/dkr410.

13. Cunliffe RN. (2003). Alpha-defensins in the gastrointestinal tract. *Mol Immunol.* 40 (7): 463–467. doi: 10.1016/s0161-5890(03)00157-3.
14. Czaplewski L, Bax R, Clokie M et al. (2016). Alternatives to antibiotics a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis.* 16 (2): 239–251. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
15. Davidson DJ, Currie AJ, Reid GS. (2004). The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *J Immunol.* 172 (2): 1146–1156.
16. Doss M, White MR, Teclé T, Hartshorn KL. (2010). Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. *J Leukoc Biol.* 87: 79–92.
17. Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, Solary E. (2009). Human defensins as cancer biomarkers and antitumor molecules. *J Proteomics.* 72 (6): 918–927. doi: 10.1016/j.jprot.2009.01.002.
18. Dudnyk VM, Khromykh KV, Fedchushen OP. (2017). Changes in the lung function depending on the 25-hydroxycholecalciferol and cathelicidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamental scientificam.* 4 (5): 97–100.
19. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. (2016). LL-37: cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep.* 68: 802–808. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.015.
20. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM et al. (2020). Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med.* 21: 808–814. doi: 10.1038/nm.3871.
21. Faye I, Lindberg BG. (2016). Towards a paradigm shift in innate immunity—seminal work by Hans G Boman and co-workers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 371 (1695): 20150303. doi: 10.1098/rstb.2015.0303.
22. Gisbert JP. (2020). Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol.* 13: 1756284820968736. doi: 10.1177/1756284820968736.
23. Hans M, Madaan Hans V. (2014). Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides:* 1–13. doi: 10.1155/2014/370297.
24. Hase K, Murakami M, Iimura M et al. (2003). Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 125 (6): 1613–1625. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.028.
25. Hazlett L, Wu M. (2011). Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.* 343 (1): 175–188.
26. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F et al. (2011). World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 20: 299–304.
27. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. (2013). Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol.* 191: 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.
28. Kawauchi K, Yagihashi A, Tsuji N et al. (2006). Human beta-defensin-3 induction in *H. pylori*-infected gastric mucosal tissues. *World J Gastroenterol.* 12 (36): 5793–5797. doi: 10.3748/wjg.v12.i36.5793.
29. Kim SY, Chung JW. (2020). Best *Helicobacter pylori* Eradication Strategy in the Era of Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel).* 9 (8): 436. doi: 10.3390/antibiotics9080436.
30. Krzyzek P, Grande R. (2020). Transformation of *Helicobacter pylori* into Coccoid Forms as a Challenge for Research Determining Activity of Antimicrobial Substances. *Pathogens.* 9 (3): 184. doi: 10.3390/pathogens9030184.
31. Leszczynska K, Namiot A, Fein DE et al. (2009). Bactericidal activities of the cationic steroid CSA-13 and the cathelicidin peptide II-37 against *Helicobacter pylori* in simulated gastric juice. *BMC Microbiol.* 9: 187. doi: 10.1186/1471-2180-9-187.
32. Lezhenko GO, Abaturov AE, Pashkova OE, Kraynya HV. (2017). The role of endogenous antibacterial peptides in pneumonia occurrence among children of young age. *Zdorov'e rebenka.* 12: 104–108. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.2.2017.99762>.
33. Li Y, Osterhus S, Johnsen IB. (2018). Human metapneumovirus infection inhibits cathelicidin antimicrobial peptide expression in human macrophages. *Front Immunol.* 9: 902. doi: <https://dx.doi.org/10.3389%2Fimmu.2018.00902> » \t »_blank.
34. Liscano Y, Onate-Garzon J, Delgado JP. (2020). Peptides with Dual Antimicrobial-Anticancer Activity: Strategies to Overcome Peptide Limitations and Rational Design of Anticancer Peptides. *Molecules (Basel, Switzerland).* 25 (18): 4245. doi: [org/10.3390/molecules25184245](https://doi.org/10.3390/molecules25184245).
35. Luthje P, Brauner A. (2016). Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens.* 5 (1): 13. doi: 10.3390/pathogens5010013.
36. Malik E, Dennison SR, Harris F, Phoenix DA. (2016). pH Dependent Antimicrobial Peptides and Proteins, Their Mechanisms of Action and Potential as Therapeutic Agents. *Pharmaceuticals (Basel).* 9 (4): 67. doi: 10.3390/ph9040067.
37. Mascellino MT, Oliva A, Miele MC et al. (2020). *Antibiotics (Basel).* 9 (9): 549. doi: 10.3390/antibiotics9090549.
38. Mascellino MT, Porowska B, Angelis MDe, Oliva A. (2017). Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection. *Drug Des Devel Ther.* 11: 2209–2220. doi: 10.2147/DDDT.S136240.
39. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. (2019). Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv Exp Med Biol.* 1149: 211–225. doi: 10.1007/5584_2019_367.
40. Matsuzaki K. (1999). Why and how are peptide-lipid interactions utilized for self-defense? Magainins and tachyplesins as archetypes. *Biochim Biophys Acta.* 1462: 1–10.
41. Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. (2013). Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 62: 34–42. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302254> » \t »_blank.
42. Memarpour-Yazdia M, Asoodehbc A, Chamania JK. (2012). A novel antioxidant and antimicrobial peptide from hen egg white lysozyme hydrolysates. *Journal of Functional Foods on ScienceDirect.* 4: 278–228. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.12.004>.
43. Nigro E, Colavita I, Sarnataro D et al. (2015). An ancestral host defence peptide within human β -defensin 3 recapitulates the antibacterial and antiviral activity of the full-length molecule. *Sci Rep.* 1 (5): 18450. doi: 10.1038/srep18450.
44. Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. (2009). Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: natural activators of immune systems. *Curr Pharm Des.* 15 (21): 2393–2413.
45. Otte JM, Neumann HM, Brand S et al. (2020). Expression of beta-defensin 4 is increased in human gastritis. *Eur J Clin Invest.* 39 (2): 126–138. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02071.x.
46. Padra M, Benktander J, Robinson K, Linden SK. (2019). Carbohydrate-Dependent and Antimicrobial Peptide Defence Mechanisms Against *Helicobacter pylori* Infections, Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 421: 179–207. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_8.
47. Patel SR, Smith K, Letley DP et al. (2013). *Helicobacter pylori* downregulates expression of human β -defensin 1 in the gastric mucosa in a type IV secretion-dependent fashion. *Cell Microbiol.* 15 (12): 2080–2092. doi: 10.1111/cmi.12174.
48. Patil A, Hughes AL, Zhang G. (2004). Rapid evolution and diversification of mammalian alpha-defensins as revealed by comparative analysis of rodent and primate genes. *Physiol Genomics.* 15, 20 (1): 1–11 <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00150.2004>.
49. Perederiy VG, Volodicheva YA, Kuzenko YUG, Kostenko IG. (2011). Bacteriological method for determining the sensitivity of *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs. *Suchasna gastroenterologiya.* 3 (59): 34. [Передерий ВГ, Володичева ЮА, Кузенко ЮГ, Костенко ИГ. (2011). Бактериологический метод определения чувствительности

- Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам. Сучасна гастроентерологія. 3 (59): 34].
50. Pero R, Coretti L, Nigro E et al. (2017). Scudiero β -Defensins in the Fight against Helicobacter pylori. *Molecules*. 22 (3): 424. doi: 10.3390/molecules22030424.
 51. Roszczenko-Jasinska, Wojtys MI, Jagusztyn-Krynicka EK. (2020). Helicobacter pylori treatment in the post-antibiotics era searching for new drug targets. *Appl Microbiol Biotechnol*. 104 (23): 9891–9905. doi: 10.1007/s00253-020-10945-w.
 52. Sakamoto N, Mukae H, Fujii T. (2005). Differential effects of alpha- and beta-defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 288 (3): 508–513. doi: 10.1152/ajplung.00076.2004.
 53. Saracino IM, Zullo A, Holton J et al. (2012). High prevalence of primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis*. 21: 363–365.
 54. Sass V, Schneider T, Wilmes M et al. (2010). Human beta-defensin 3 inhibits cell wall biosynthesis in Staphylococci. *Infect Immun*. 78 (6): 2793–2800. doi: 10.1128/IAI.00688-09.
 55. Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. (2005). Human defensins. *J Mol Med (Berl)*. 83 (8): 587–595. doi: 10.1007/s00109-005-0657-1.
 56. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Sansonetti PJ, Cerf-Bensussan N. (2017). Segmented filamentous bacteria, Th17 induc. *Curr Opin Microbiol*. 35: 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.004>.
 57. Sechet E, Telford E, Bonamy C, Sansonetti PJ, Sperandio B. (2018). Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide β -defensin-3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 115 (42): E9869–E9878. doi: 10.1073/pnas.1805298115.
 58. Seppanen EJ, Thornton RB, Corscadden KJ et al. High concentrations of middle ear antimicrobial peptides and proteins and proinflammatory cytokines are associated with detection of middle ear pathogens in children with recurrent acute otitis media. (2019). *PLoS One*. 14 (12): e0227080. doi: 10.1371/journal.pone.0227080.
 59. Shahane G, Ding W, Palaioikostas M et al. (2019). Interaction of Antimicrobial Lipopeptides with Bacterial Lipid Bilayers. *J Membrane Biol*. 252: 317–329. <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00068-3>.
 60. Shai Y. (1999). Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by α -helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta*. 1462: 55–70.
 61. Sheh A, Fox JG. (2013). The role of the gastrointestinal microbiome in Helicobacter pylori pathogenesis. *Gut Microbes*. 4 (6): 505–531. doi: 10.4161/gmic.26205.
 62. Smyth D, Cameron A, Davies MR et al. (2020). DrsG from Streptococcus dysgalactiae subsp equisimilis inhibits the antimicrobial peptide LL-37. *Infect Immun*. 82: 2337–2344. doi: <https://dx.doi.org/10.1128%2FIAI.01411-13>.
 63. Subbalakshmi C, Sitaram N. (1998). Mechanism of antimicrobial action of indolicidin. *FEMS Microbiol. Lett*. 60: 91–96.
 64. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. (2019). Development of Helicobacter pylori treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol*. 25 (16): 1907–1912. doi: 10.3748/wjg.v25.i16.1907.
 65. Taha AS, Faccenda E, Angerson WJ, Balsitis M, Kelly RW. (2005). Gastric epithelial anti-microbial peptides–histological correlation and influence of anatomical site and peptic ulcer disease. *Dig Liver Dis*. 37 (1): 51–56. doi: 10.1016/j.dld.2004.07.019.
 66. Tavano R, Segal D, Gobbo M, Papini E. (2011). The honeybee antimicrobial peptide apidaecin differentially immunomodulates human-macrophages, monocytes and dendritic cells. *J Innate Immun*. 3: 614–622.
 67. Thung H, Aramin V, Vavinskaya S. (2016). Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 43 (4): 514–533. doi: 10.1111/apt.13497.
 68. Treneva MS, Pampura AN. (2011). Antimicrobial peptides in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2: 80–83. [Тренева МС, Пампура АН. (2011). Антимикробные пептиды в патогенезе атопического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2: 80–83].
 69. Tuerkova A, Kabelka I, Kralova T et al. (2020). Effect of helical kink in antimicrobial peptides on membrane pore formation. *Elife*. 9: e47946. doi: 10.7554/eLife.47946.
 70. Walker CR, Hautefort I, Dalton JE et al. (2013). Intestinal intraepithelial lymphocyte-enterocyte crosstalk regulates production of bactericidal angiogenin 4 by Paneth cells upon microbial challenge. *PLoS One*. 8 (12): e84553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084553>.
 71. Wan M, van der Does AM, Tang X et al. (2014). Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *J Leukoc Biol*. 95 (6): 971–981. doi: 10.1189/jlb.0513304.
 72. Woods EC, Edwards AN, Childress KO, Jones JB, McBride SM. (2018). The C difficile clnRAB operon initiates adaptations to the host environment in response to LL-37. *PLoS Pathog*. 14: e1007153. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007153>.
 73. Youns M, Howell N. (2015). Antioxidant and ACE Inhibitory Bioactive Peptides Purified from Egg Yolk Proteins. *Int J Mol Sci*. 16 (12): 29161–29178. doi: 10.3390/ijms161226155.
 74. Zasloff M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 415: 389–395. <https://doi.org/10.1038/415389a>.
 75. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS et al. (2006). A perspective on the benefit of p10 in atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 11 (1): 226–223.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна – д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <http://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Молдован Павло Михайлович – аспірант каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Макарова Олена Вікторівна – доц. каф. догляду за хворими та ВМО Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2020 р., прийнята до друку 7.12.2020 р.

УДК 616.24-008.41:547.963.1-08:6162-036.11-053.2

С.А. Мокія—Сербіна¹, Т.В. Литвинова¹, Н.І. Заболотня¹, А.А. Гордеева²

Мукоактивные препараты в лечении кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста: как сделать обоснованный выбор

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр²КУ «Криворожская городская детская больница № 8» КМР, Украина

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 55-62. doi 10.15574/SP.2020.112.55

For citation: Mokiya-Serbina SA, Litvinova TV, Zabolotnyaya NI, Gordeeva AA. (2020). Mucoactive preparations in the treatment of cough at arvi of the lower respiratory tract in children of early age: how to make a right decision. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 55-62. doi 10.15574/SP.2020.112.55

Проанализирован мировой опыт применения мукоактивных препаратов при кашле, представленный в украиноязычных, русскоязычных, англоязычных источниках баз данных PubMed, Embase и Cochrane.

В статье акцентировано внимание на особенностях развития кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста. Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих комплексный характер действия мукоактивных препаратов амброксола, карбоцистеина, ацетилцистеина (АЦЦ) и раскрывающих механизмы их терапевтической эффективности при ОРВИ нижних дыхательных путей. Обоснована тактика выбора мукоактивных препаратов с учетом эффектов их основных и сопутствующих действий. Изложены практические рекомендации по применению мукоактивных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: кашель, нижние дыхательные пути, дети, амброксол, карбоцистеин, ацетилцистеин.

Mucoactive preparations in the treatment of cough at arvi of the lower respiratory tract in children of early age: how to make a right decision

S.A. Mokiya—Serbina¹, T.V. Litvinova¹, N.I. Zabolotnyaya¹, A.A. Gordeeva²¹SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro²KU «Kriviy Rih City Children's Hospital No. 8» KMR, Ukraine

The analysis of the world experience of using mucoactive drugs for cough of ukrainian, russian, english sources such as PubMed, Embase and Cochrane databases was carried out.

The article focuses on the features of the development of cough at ARVI of the lower respiratory tract in young children. The results of experimental and clinical studies, confirming the complex nature of the action of mucoactive drugs ambroxol, carbocysteine, acetylcysteine (ACC), and revealing the mechanisms of their therapeutic efficacy at ARVI of the lower respiratory tract, are generalized. The tactics of choosing mucoactive drugs have been substantiated, taking into account the effects of their main and accompanying actions. Practical recommendations for the use of mucoactive drugs are presented.

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: cough, lower respiratory tract, children, ambroxol, carbocysteine, acetylcysteine.

Мукоактивні препарати в лікуванні кашлю при ГРВІ нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку: як зробити обґрунтований вибір

С.А. Мокія—Сербіна¹, Т.В. Литвинова¹, Н.І. Заболотня¹, А.А. Гордеева²¹ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро²КЗ «Криворізька міська дитяча лікарня № 8» КМР, Україна

Проаналізовано світовий досвід застосування мукоактивних препаратів при кашлі, наведений в україномовних, російськомовних, англійськомовних джерелах баз даних PubMed, Embase і Cochrane.

Акцентовано увагу на особливостях розвитку кашлю при ГРВІ нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку. Узагальнено результати експериментальних і клінічних досліджень, що підтверджують комплексний характер дії мукоактивних препаратів амброксолу, карбоцистеїну, ацетилцистеїну (АЦЦ) і розкривають механізми їх терапевтичної ефективності при ГРВІ нижніх дихальних шляхів. Обґрунтовано тактику вибору мукоактивних препаратів з урахуванням ефектів їх основних і супутніх дій. Наведено практичні рекомендації щодо застосування мукоактивних препаратів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кашель, нижні дихальні шляхи, діти, амброксол, карбоцистеїн, ацетилцистеїн.

Введение

Кашель обычно сопровождается острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и с учетом их распространенности является глобальной проблемой. Особенности анатомо-физиологического строения нижних дыхательных путей способствуют значительному распространению кашля у детей раннего возраста. Мукоактивные препараты амброксол, карбоцистеин, АЦЦ занимают ведущее место в терапии кашля, разжижая мокроту и снижая ее адгезивность, усиливают эффективность

кашля. Чрезмерное увлечение мукоактивными препаратами, неправильная тактика их назначения без учета этиологии и патогенетических механизмов формирования кашля, возраста, фармакологических свойств препаратов, несоблюдение условий применения, совместное назначение противокашлевых и мукоактивных препаратов привели к увеличению числа случаев подострого (затяжного) кашля [28].

Проведенный в 2019 г. анализ клинических исследований и обзоров эффективности и безопасности этих препаратов показал, что данные

муколитики занимают ключевое место в терапии кашля, облегчая дренаж слизи [26]. По результатам анализа, препараты характеризуются сопоставимой эффективностью в симптоматическом лечении кашля, однако имеют и специфические особенности, что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к их назначению. Необходимо отметить, что в последние годы изучены новые механизмы действия мукоактивных препаратов, углублены знания по хорошо известным их эффектам действия, что требует уточнения показаний к их назначению.

Цель исследования — обосновать выбор мукоактивных препаратов для лечения кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Оригинальные исследования и обзоры найдены с помощью поиска баз данных PubMed, Embase и Cochrane за последние 10 лет. Проанализированы 225 источников, которые включали обзорные статьи, данные когортных исследований. При обосновании выбора мукоактивных препаратов учтены данные американских, европейских, британских, австралийских и российских клинических рекомендаций.

Результаты исследования и их обсуждение

При вирусных инфекциях возможна фиксация и размножение возбудителей в эпителии как верхних, так и нижних дыхательных путей, в том числе бронхов и бронхиол. Возникновение кашля начинается с раздражения кашлевых рецепторов, находящихся в ротовой полости, придаточных пазухах носа, глотке, в местах деления бронхов. При этом количество рецепторов в бронхах убывает параллельно уменьшению их диаметра.

Обычно сухой непродуктивный или рефлекторный кашель является следствием локального воспаления без образования экссудата. Продолжительность сухого кашля составляет 1–2 дня, в дальнейшем происходит трансформация сухого непродуктивного кашля в продуктивный [8]. В условиях воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева увеличивается количество бокаловидных клеток, что сопровождается гиперпродукцией мокроты и нарушениями ее свойств: повышается вязкость, снижается эластичность и текучесть. Вследствие действия медиаторов воспаления, выделяющихся в ходе внедрения вирусов,

увеличивается гель-фаза (поверхностный вязкий слой бронхиального секрета), уменьшается золь-фаза (нижний жидкий слой), парализуется синхронная работа ресничек мерцательного эпителия, что способствует замедлению мукоцилиарного транспорта [21].

Воспаление бронхиальной слизистой сопровождается нарушением синтеза сурфактанта, и как следствие повышение вязкости бронхиального секрета, что еще более замедляет или блокирует мукоцилиарный клиренс и способствует развитию синдрома бронхиальной обструкции. При этом следует отметить, что конечные отделы дыхательных путей не имеют мерцательного эпителия и очищаются с помощью сурфактанта и потока выдыхаемого воздуха [9].

При недостаточном уровне мукоцилиарного клиренса кашель является основным механизмом очищения. При гиперактивации кашель может давать очищение более чем на 50%, компенсируя этим возможные нарушения мукоцилиарного транспорта. Однако защитную функцию кашель может выполнять при определенных реологических свойствах мокроты. Основная задача лечения кашля — перевести слизь в должное реологическое состояние, чтобы она могла эвакуироваться, и затем ее эвакуировать [2]. Достичь этого возможно путем воздействия на несколько звеньев формирования кашлевого рефлекса: снижения секреции слизи, разжижения слизи при ее повышенной вязкости, активации работы реснитчатого эпителия, повышения синтеза сурфактанта.

У детей раннего возраста непродуктивный кашель чаще обусловленный повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением скольжения мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия и сокращения бронхов, слабостью дыхательной мускулатуры [30]. Недостаточная плотность β_2 -адренорецепторов с преобладанием М-холинорецепторов приводит к повышению холинергической чувствительности нервных волокон, обуславливая формирование обструкции дыхательных путей [22].

Гиперпродукция бронхиального секрета является основным патогенетическим механизмом формирования продуктивного кашля. Увеличение продукции слизи является защитной реакцией слизистой оболочки на вторжение патогенных агентов. Однако гиперпродукция слизи из защитного процесса может превратиться в патологический [27,28]. Изме-

нение состава слизи сопровождается снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения концентрации секреторного IgA. Недостаточный уровень мукоцилиарного клиренса не позволяет адекватно освободить дыхательные пути от мокроты, что способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой и формированию биопленок [7]. Американская коллегия врачей — специалистов по грудной клетке впервые признали существование клинически подтвержденного диагноза «Затяжной бактериальный бронхит» (ЗББ) [6]. В качестве основного диагностического критерия ЗББ, при исключении других возможных причин его возникновения, предложили влажный / продуктивный кашель продолжительностью 4 и более недель. Кроме того, рекомендовали учитывать ответ (исчезновение кашля) на антибактериальную терапию амоксициллином/клавуланатом при двухнедельном применении.

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменения количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты.

Из мукоактивных средств в амбулаторной практике в настоящее время активно применяются амброксол, карбоцистеин и АЦЦ. Это препараты с разным механизмом действия в зависимости от основного действующего вещества, но каждый из них обладает в той или иной степени муколитическим, мукорегулирующим и мукокинетическим эффектом [11]. Кроме основных эффектов действия, мукоактивные препараты способны оказывать антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное действие, влиять на продукцию сурфактанта, адгезию возбудителя, биопленку бактерий, стимулировать иммунитет, что позволяет дополнительно воздействовать на все звенья развития ОРВИ нижних дыхательных путей [26]. Некоторые из представленных вспомогательных эффектов действия указывают на целесообразность дифференцированного их назначения при кашле у детей с отягощенным преморбидным фоном и сопутствующей патологией.

Обоснование тактики дифференцированного подхода к выбору мукоактивных препаратов для лечения кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста

Кашель является маркером нарушений в респираторной системе. Непродуктивный

сухой кашель — одна из ведущих жалоб в дебюте ОРВИ нижних дыхательных путей. Непродуктивный сухой кашель не может выполнять своей защитной функции, что является основанием для его усиления путем перевода из сухого непродуктивного во влажный продуктивный.

Амброксол — муколитик непрямого действия, оказывая влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов, и одновременно разжижая его, тем самым усиливает эффективность кашля [4]. Но амброксол в первую очередь обладает мукокинетическим эффектом, непосредственно оказывая стимулирующее влияние на реснички мерцательного эпителия и тем самым восстанавливая мукоцилиарный клиренс [16]. Молекула амброксола — это единственный стимулятор синтеза сурфактанта. При вирусной инфекции препарат способен в 1,5–1,7 раза увеличить его образование [36]. Повышая синтез сурфактанта, амброксол усиливает мукоцилиарный транспорт чужеродных частиц с альвеол и бронхиол к бронхиальному отделу [4]. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта является основанием для использования амброксола у детей первых недель и месяцев жизни. Препарат может подавлять перекисное окисление липидов, таким образом, увеличивать антиоксидантное действие, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, способен оказывать противовоспалительный эффект [4,31]. Путем воздействия на раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, а также снижая концентрацию субстанции P и повышая содержание вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, амброксол способствует подавлению аллергического и неврогенного воспаления, следовательно, может быть рекомендован при лечении кашля у детей с сопутствующей аллергической патологией [22].

С первых суток от начала заболевания амброксол способен повышать местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторных IgA, IgG в слюне и бронхоальвеолярной жидкости [20,23]. Следует отметить, что у амброксола проявляется и отчетливое иммуномодулирующее действие. Это подтверждается тем, что он повышает уровень эндогенных ингибиторов протеаз в бронхиальном секрете в ранней фазе вирусной инфекции, а также значительно снижает раз-

множение вирусов гриппа, стимулируя выработку сурфактанта, ингибиторов протеаз, IgA и IgG, усиливая выраженность клеточного иммунного ответа [15]. Препарат повышает концентрацию антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, оказывает влияние на формирование биопленок [38].

Согласно рекомендациям украинских и зарубежных ученых, основным показанием к назначению амброксола являются острые и хронические заболевания респираторного тракта, сопровождаемые нарушением бронхиальной секреции и дренажа слизи из бронхиального дерева [16,32]. Однако выявленные вспомогательные эффекты действия препарата позволяют расширить показания к его назначению, что дает возможность избежать полипрагмазии при лечении детей с ОРВИ. Амброксол — это единственный препарат, который можно рекомендовать детям любого возраста, однако приоритетное значение он имеет у детей 6–12 месяцев, так как в этом возрасте снижение количества сурфактанта является ведущим в формировании тяжелого и продолжительного кашлевого синдрома [26]. Поэтому амброксол в настоящее время занимает позицию основного муколитика при лечении кашля у детей первых двух лет жизни.

Препарат начинает действовать спустя 30 минут после приема, продолжительность действия составляет 6–12 часов.

Эффективность и безопасность амброксола доказана более чем в 100 клинических неконтролируемых или контролируемых двойных слепых исследованиях с участием 15000 взрослых и детей с различными формами острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата [14].

Мукорегуляторный эффект является основным видом действия карбоцистеина, который заключается в восстановлении секреторной активности бокаловидных клеток, что приводит к качественной и количественной нормализации их секрета (вне зависимости от их исходного состояния) и, как следствие, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, ускоряется мукоцилиарный клиренс [3,34]. Следует отметить, что в отличие от истинных муколитиков карбоцистеин, как и амброксол, не влияет на структуру слизи, которая находится в дыхательных путях. При их применении отсутствует риск чрезмерного разжижения мокроты [12]. Карбоцистеин оказывает антиок-

сидантное и противовоспалительное действие, что обеспечивает защиту респираторных клеток во время оксидантного стресса, а также способствует более быстрому купированию воспаления. При этом его действие распространяется на придаточные пазухи носа, евстахиеву трубу и полость среднего уха [5]. Карбоцистеин предотвращает адгезию патогенных микроорганизмов, ингибирует проникновение вирусов в эпителиальные клетки носоглотки и респираторного эпителия дыхательных путей и их размножение, восстанавливает секрецию в дыхательных путях иммунологически активного IgA [33,35]. Начало действия препарата составляет 1,5–2 часа, продолжительность действия — 8 часов.

Применение карбоцистеина может быть рекомендовано детям старше 2-летнего возраста с ОРВИ нижних дыхательных путей и патологии ЛОР-органов для повышения эффективности кашля при условии его перевода из сухого / непродуктивного во влажный / продуктивный. По мнению ученых, немуюкоактивные функции, проявляемые карбоцистеином, благоприятно влияют на течение заболеваний, предотвращают присоединение других инфекций, а также позволяют избежать полипрагмазии. Препарат рекомендовано применять с первых дней заболевания [25]. Однако следует отметить, что карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении, несовместим с препаратами, снижающими секрецию бронхиальной слизи.

Эффективность и безопасность применения карбоцистеина при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у детей подтверждена с позиции доказательной медицины в рандомизированных и контролируемых исследованиях [8].

Ацетилцистеин является единственным мощным муколитиком прямого действия. Муколитический эффект АЦЦ достигается за счет прямого воздействия на структуру мокроты, имеет место разжижение и облегчение ее выведения из дыхательных путей, при этом ее объем существенно не увеличивается. Препарат восстанавливает работу мерцательного эпителия и тем самым облегчает освобождение дыхательных путей [24]. Поэтому нет необходимости усиливать муколитический эффект дополнительным приемом амброксола или карбоцистеина. Усиление муколитической терапии является причиной более интенсивного разжижения и увеличения объема мокроты,

что может иметь клинически значимое негативное последствие — синдром затопления или заболачивание легких [17]. Муколитический эффект АЦЦ быстрый и выраженный. Сравнительное исследование муколитиков (ацетилцистеин, амброксол) у 259 детей с острой и хронической бронхолегочной патологией показало хороший клинический эффект, однако при назначении амброксола он наступал в более поздние сроки от начала лечения [37]. Благодаря уникальной способности молекулы АЦЦ, препарат эффективен в отношении любого вида мокроты (слизистой, слизисто-гноющей, гнойной), что обосновывает его использование не только при острой, но и хронической патологии любой этиологии [2].

Прямое воздействие на микробный матрикс позволяет рассматривать его как неантибактериальный компонент терапии инфекций, связанных с образованием биопленок [37]. Способность АЦЦ уменьшать жизнеспособность биопленок золотистого стафилококка (через 5 и 48 часов) в сравнении с амброксолом и бромгексином выше в 6–7 раз. Препарат усиливает клиническую эффективность антибактериальной терапии. Результаты проведенных в последние годы научных исследований свидетельствуют, что АЦЦ самостоятельно или в комплексе с антибиотиками способен снизить рост и формирование биопленки через 24, 48 и 72 часа [11,29]. Но следует отметить, что в случае орального применения антибиотиков в сочетании с АЦЦ рекомендуется соблюдать двухчасовой интервал между приемом во избежание возможного взаимодействия с тиоловой группой [18].

Указанные эффекты действия подтверждают целесообразность назначения АЦЦ как при вирусном, так и при бактериальном поражении нижних дыхательных путей и органов дыхания (острый, затяжной бактериальный бронхит, пневмония). Основным показанием к назначению АЦЦ при этих заболеваниях является продуктивный влажный кашель с трудноотделяемой мокротой. Следует отметить, что у детей раннего возраста бывает довольно трудно оценить характер кашля, так как они заглатывают мокроту. Поэтому очень важно при назначении препарата учитывать механизм развития кашля и клинические данные (наличие влажных разнокалиберных хрипов, количество которых уменьшается после прокашливания).

Целью раннего назначения АЦЦ является, прежде всего, быстрый перевод сухого непро-

дуктивного кашля во влажный и продуктивный для минимизации адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов, а также для разжижения мокроты, улучшения ее реологических свойств и более легкого удаления из бронхиального дерева [37]. Препарат способен уменьшать адгезию ряда возбудителей к клеткам орофарингеального эпителия [10]. В связи с этим выбор АЦЦ в качестве муколитика у детей с ОРВИ и сопутствующей ЛОР-патологией (хронический риносинусит, аденоидит и др.) вполне оправдан [1]. Целесообразность применения АЦЦ в первые дни заболевания оправдана с целью профилактики развития мукостаза, осложнений в виде бронхообструкции [28,29].

Перечисленные эффекты муколитического действия являются важным аргументом в пользу назначения АЦЦ детям с малопродуктивным кашлем с первых дней заболевания [27,28].

В условиях реальной клинической практики у детей раннего возраста ОРВИ и грипп протекают, помимо кашля, с симптомами интоксикации и другими клиническими проявлениями, в связи с чем АЦЦ может быть рекомендован как препарат комплексного действия [22]. Уникальным свойством молекулы АЦЦ является способность оказывать не прямое и прямое антиоксидантное действие. АЦЦ способствует синтезу глутатиона, участвующего в антиоксидантной защите организма от повреждения внешними и внутренними факторами. Как мощный антиоксидант и, соответственно, пульмопротектор защищает органы дыхания от повреждающего действия свободных радикалов, образующихся при воспалении [13].

Научные исследования, проведенные в последние годы, развеяли миф о способности АЦЦ подавлять местную иммунную защиту, снижать синтез секреторного IgM и лизоцима, но доказали, что на фоне лечения АЦЦ снижается уровень IgE и G4, которые являются косвенными признаками алергизации [11]. Поскольку многие дети раннего возраста с аллергическими реакциями страдают респираторными заболеваниями — это может быть важной информацией.

АЦЦ представляет собой производное природной аминокислоты цистеина, поэтому может применяться у детей раннего возраста. Но для однозначных выводов пока недостаточно данных о применении препарата у детей младше 2 лет [5]. Ввиду возможности развития бронхоспазма при ингаляционном пути введе-

ния, рационально использовать пероральное введение препарата. Действие препарата начинается спустя 30 минут после приема и продолжается около 4 часов.

Противопоказания к применению АЦЦ: бронхиты с обильным отхождением мокроты очень низкой вязкости (бронхорея); заболевания, протекающие с нарушением кашлевого рефлекса или его отсутствием (при поражении центральной и периферической нервной системы); «застойные» бронхиты у детей с врожденными пороками сердца (до подбора адекватной терапии); тяжелое течение бронхообструктивного синдрома.

По заказу PubMed на январь 2019 года более 18 000 работ посвящены АЦЦ. В работах раскрыты вопросы эффективности и безопасности препарата при различных нозологиях и в разные возрастные периоды.

Обзор Кокрановского сотрудничества (20 исследований) с привлечением 1080 детей в возрасте от 2 месяцев до 13 лет с ОРВИ без хронической патологии показал эффективность и безопасность перорального применения АЦЦ, при этом не выявлены случаи заболочивания и возникновения бронхоспазма.

Условия при назначении мукоактивных препаратов:

- больной должен дополнительно к физиологической норме выпивать еще 15–20% жидкости на патологические потери;
- нельзя назначать препараты, обезвоживающие организм (например, мочегонные, слабительные и др.);
- противопоказаны препараты, тормозящие кашлевой рефлекс и накапливающие бронхиальный секрет в дыхательных путях, Н₁ – блокаторы, которые сгущают мокроту;
- применение противокашлевых средств при продуцировании мокроты неоправдано и даже опасно при наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета, использование противокашлевых препаратов может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличивая вероятность вторичного инфицирования и развития затяжного бактериального бронхита;
- в тех случаях, когда непродуктивный или малопродуктивный кашель резко выражен, имеет упорный мучительный характер и приводит к возникновению рвоты, боли в груди и одышке, нарушает сон ребенка, назначение на ограниченный срок противокашлевых препаратов центрально-

го действия детям старше 4 лет может быть оправданным и целесообразным;

- последний прием препаратов должен быть за 3–4 часа до сна;
- через 30–60 минут после приема муколитического препарата необходим эффективный дренаж бронхиального дерева (перкуSSIONный массаж, дыхательная гимнастика, надувание пузырей и др.) [10,17].

Эффект муколитической терапии нельзя оценить мгновенно, необходимо учитывать механизм действия применяемого препарата. Длительность применения мукоактивных препаратов должна составлять не менее 3–7 дней.

Критерии оценки эффективности мукоактивных препаратов:

- динамика кашлевого дренажа (продуктивность кашля, временный интервал в течение которого сухой кашель трансформируется в продуктивный);
- динамика аускультативных изменений в легких;
- частота бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта;
- фебрильный статус.

Для оценки динамики проводимой терапии необходимо определять их эффективность ежедневно в начале и в конце дня.

Выводы

Мукоактивные препараты амброксол, карбоцистеин, АЦЦ занимают ведущее место в терапии кашля. Разжижая мокроту и снижая ее адгезивность, они усиливают эффективность кашля. Это препараты с различным механизмом действия в зависимости от основного действующего вещества, однако каждый из них в той или иной степени обладает муколитическим, мукорегулирующим и мукокинетическим действием. Применение мукоактивных препаратов позволяет обеспечить дополнительные клинические эффекты: антиоксидантный, противовоспалительный, иммуностимулирующий, противовирусный, антимикробный, сурфактантсохраняющий.

Препараты имеют сопоставимую эффективность, однако и специфические особенности, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к их назначению.

Обоснована тактика дифференцированного подхода к назначению мукоактивных препаратов при кашле у детей раннего возраста. Мукоактивные препараты как препараты комплексного дей-

ствия целесообразно назначать с первого дня заболевания ОРВИ с учетом анатомо-физиологических особенностей детей раннего возраста, наличия сопутствующей патологии, особенностей клинического течения заболевания, патогенетических механизмов формирования кашля и его характера. Представленные мукоактивные препараты могут быть рекомендованы для перевода сухого / малопродуктивного кашля во влажный / продуктивный. АЦЦ может быть также рекомендован в качестве стартовой терапии при влажном / продуктивном кашле с трудноотделяемой мокротой.

При выборе мукоактивного препарата рекомендовано руководствоваться принципами

рациональной фармакотерапии — использовать по показаниям с учетом безопасности для ребенка и прогнозируемой высокой клинической эффективности.

Использование предложенной тактики дифференцированного подхода к назначению амброксола, карбоцистеина и АЦЦ — препаратов комплексного действия, позволит снизить потребность в назначении дополнительных лекарственных препаратов, улучшить показатели качества жизни ребенка и получить контроль над эффективностью лечения кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Averbukh VM, Lopatin AS. (2008). Postnazal'nyj sindrom. Consilium Medicum. 10 (10): 101–106. [Авербух ВМ, Лопатин АС. (2008). Постназальный синдром. Consilium Medicum, 10 (10): 101–106].
- Beketova GV, Goryacheva IP. (2017). Mukolitiki v pediatrii-novy'e grani izvestnogo. Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 4: 683–696. [Бекетова ГВ, Горячева И.П. (2017). Муколитики в педиатрии — новые грани известного. Педиатрия. Восточная Европа. 4: 683–696].
- Braga PC, Allegra L, Rampoldi C, Ornaghi A, Beghi G. (1990). Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. Respiration. 57 (6): 353–358.
- Cazan D, Klimek L, Sperl A, Plomer M, Kolsch S. (2018). Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. Expert Opinion on Drug Safety. 17 (12): 1211–1224. doi: 10.1080/14740338.2018.1533954. Epub 2018. Nov22.
- Chalumeau M, Duijvestijn YC. (2013). Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: 5. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
- Chang AB et al. (2017). Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 151 (4): 884–890.
- Chernyavskii VI. (2013). Bakterial'nie bioplenki i infektsii. Annals of Mechnikov Institute. 1: 86–90. [Чернявский В.И. (2013). Бактериальные биопленки и инфекции. Annals of Mechnikov Institute. 1: 86–90].
- Chistik T. (2014). Simptomaticheskoe lechenie suhogo kashlya pri vospalitel'nykh i allergicheskikh zabolevaniyakh verkhnih dihatel'nykh. Novini meditsini ta farmatsii. 7–8 (449–500): 3–4. [Чистик Т. (2014). Симптоматическое лечение сухого кашля при воспалительных и аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей. Новини медицини та фармації. 7–8 (449–500): 3–4].
- Chuchalin AG. (2006). Institut pul'monologii: istoriya i osnovny'e nauchny'e napravleniya. Pul'monologiya. 4: 5–9. [Чучалин А.Г. (2006). Институт пульмонологии: история и основные научные направления. Пульмонология. 4: 5–9].
- Gepp NA, Snegot'skaya MN, Nikitenko AA. (2007). Atsetiltistsistein v lechenii kashlya u detei. Pediatriya. Prilozhenie konsilium medicum. 2: 43–47. [Геппе НА, Снегоцкая МН, Никитенко АА. (2007). Ацетилцистеин в лечении кашля у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2: 35–40].
- Gepp NA, Soroka ND, Simonova OI, Il'enkova NA, Karpovoj EP, Kovrigina ES, Malakhov AB. (2017). Terapiya kashlya u detej v ambula-
- tornoj praktike. Obzor zasedaniya diskussionnogo kluba. Consilium Medicum. 19 (11): 47–55. [Геппе НА, Сорока НД, Симонова ОИ, Ильенкова НА, Карповой ЕП, Ковригина ЕС, Малахов АБ. (2017). Терапия кашля у детей в амбулаторной практике. Обзор заседания дискуссионного клуба. Consilium Medicum. 19: 11]. doi: 10.26442/2075-1753-19.11.4755.
- Hooper C, Calvert J. (2008). The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 3 (4): 659.
- Kamaltinova EM. (2011). Mukolitiki v praktike pediatria (Mucolytics in pediatric practice). Praktika pediatria (Elektronni resurs). [Камалтинова ЕМ. (2011). Муколитики в практике педиатра. Практика педиатра]. URL: <https://medi.ru/info/5573/>.
- Kardos P, Beeh KM, Sent U, Mueck T, Grater H, Michel MC. (2018). Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. BMC Pharmacology and Toxicology. 19 (1): 40. doi: org/10.1186/s40360-018-0229-y.
- Kido H et al. (2007). Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. Current pharmaceutical design. 13 (4): 405–414.
- Klyachkina IL, Sinopal'nikov AI. (2018). Ambroksol v programme lecheniya khronicheskikh bronkhologichnykh zabolevanij. Prakticheskaya pul'monologiya. 2. [Клячкина ИЛ, Синопальников АИ. (2018). Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. Практическая пульмонология: 2].
- Kosenko IM. (2013). Kasha' u detei — ratsional'nyi podhod k lecheniyu. Voprosy sovremennoy pediatrii. 12 (1). 141–148. [Косенко ИМ. (2013). Кашель у детей — рациональный подход к лечению. Вопросы современной педиатрии. 12 (1): 141–148].
- Landini G, Di Maggio T, Sergio F, Docquier JD, Rossolini GM, Pallecchi L. (2016). Effect of high N-acetylcysteine concentrations on antibiotic activity against a large collection of respiratory pathogens. Antimicrobial agents and chemotherapy. 60 (12): 7513–7517.
- Lee CS, Jang YJ, Song JS, Song JH, Han ES. (2002). Ambroxol inhibits peroxynitrite-induced damage of α 1-antitrypsinase and free radical production in activated phagocytic cells. Pharmacology & toxicology. 91 (3): 140–149. doi: 10.1034/j.1600-0773.2002.910309.x.
- Malerba M, Ragnoli B. (2008). Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 4 (8): 1119–1129. doi: 10.1517/17425255.4.8.1119.

21. Mescheryakova NN, Belevskii AS. (2016). Lechenie kashlya za predelami klinicheskikh rekomendatsii. *Astma i allergiya*. 4: 21–24. [Мещерякова НН, Белевский АС. (2016). Лечение кашля: за пределами клинических рекомендаций. Астма и аллергия. 4: 21–24].
22. Okhotnikova EN. (2016). Sovremennyye vozmozhnosti kompleksnogo vozdeystviya mukoaktivnoy terapii bronkhoobstruktivnogo sindroma u detej. *Sovremennaya pediatriya*. 2: 78–83. [Охотникова ЕН. (2016). Современные возможности комплексного воздействия мукоактивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей. Современная педиатрия. 2: 78–83].
23. Paleari D, Rossi GA, Nicolini G, Olivieri D. (2011). Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. *Expert opinion on drug discovery*. 6 (11): 1203–1214. doi: 10.1517/17460441.2011.629646.
24. Protsyuk RG, Vlasova GI. (2014). Milliarniy tuberkulez u detej i vzroslih (klinicheskaya lektsiya). *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 3 (07): 153–159. [Процюк РГ, Власова ГИ. (2014). Милиарный туберкулез у детей и взрослых (клиническая лекция). Часть 2. Педиатрия. Восточная Европа. 3 (7): 153–159].
25. Rechkina OO. (2019). Efekty' karbocysteyinu pry' hvorobax organiv dyhannya. *Oglyad literatury'. Zdorov'ye dytyny*. 14 (8): 66–72. [Речкина ОО. (2019). Эффекты карбоцистеину при хворобах органів дихання. Огляд літератури. Здоров'я дитини. 14 (8): 66–72].
26. Scaglione F, Petrini O. (2019). Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*, 12, 1179550618821930. doi.org/10.1177/1179550618821930.
27. Simonova OI. (2011). Osobennosti primeneniya mukolitikov pryamogo tipa deystviya v praktike pediatrii. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 10 (1): 153–159. [Симонова ОИ. (2011). Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. Вопросы современной педиатрии. 10 (1): 153–159].
28. Simonova OI. (2014). Mukolitiki dlya detei: slozhnie voprosi, vazhnie otveti. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 13 (1): 26–32. [Симонова ОИ. (2014). Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы. Вопросы современной педиатрии. 13 (1): 26–32].
29. Simonova OI. (2015). Prostie otveti na slozhnie voprosy o mukolitikah dlya detej (Simple answers to complex questions about mukolitiki for children). *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 14 (4): 509–513. [Симонова ОИ. (2015). Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии. 14 (4): 509–513].
30. Soldatova OV. (2015). E'fektivnost' mukoaktivnoy terapii pry' zabolevaniyakh organov dykhaniya: Lazolvan® v lechenii kashlya u detej s rozhdeniya. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 3: 127–137. [Солдатова ОВ. (2015). Эффективность мукоактивной терапии при заболеваниях органов дыхания: Лазолван® в лечении кашля у детей с рождения. Педиатрия. Восточная Европа. 3: 127–137].
31. Su X, Wang L, Song Y, Bai C. (2004). Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Intensive care medicine*. 30 (1): 133–140. doi: 10.1007/in.2016.16.3.165.
32. Vysochina IL, Abaturov AE. (2019). Kashel' u detej: rasprostranennost' i znachenie v ambulatornoj praktike. *Bezopasnost' molekuly' ambroksola kak osnova vy'bora lecheniya. Zdorov'e rebenka*. 14 (7): 47–54. [Высочина ИЛ, Абатуров АЕ. (2019). Кашель у детей: распространенность и значение в амбулаторной практике. Безопасность молекулы амброксола как основа выбора лечения. Здоровье ребенка. 14 (7): 47–54].
33. Wang W, Zheng JP, Zhu SX, Guan WJ, Chen M, Zhong NS. (2015). Carbocysteine attenuates hydrogen peroxide-induced inflammatory injury in A549 cells via NF-κB and ERK1/2 MAPK pathways. *International immunopharmacology*. 24 (2): 306–313. doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.018.
34. Yamaya M, Nishimura H, Shinya K, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Deng X. (2010). Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 299 (2): L160-L168. doi: 10.1152/supplung.00376/2009/.
35. Yamaya M, Nomura K, Arakawa K, Nishimura H, Lusamba Kalonji N, Kubo H, Kawase T. (2016). Increased rhinovirus replication in nasal mucosa cells in allergic subjects is associated with increased ICAM-1 levels and endosomal acidification and is inhibited by L-carbocysteine. *Immunity, Inflammation and Disease*. 4 (2): 166–181.
36. Yang B et al. (2002). Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *European Respiratory Journal*. 19 (5): 952–958.
37. Zaitseva OV. (2015). Osobennosti terapii kashlya u detej. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 10 (10): 68–74. [Зайцева ОВ, Зайцева СВ, Локшина ЭЭ. (2015). Особенности терапии кашля у детей. Вопросы практической педиатрии. 10 (1): 68–75.].
38. Zy'kov KA, Agapova OYu, Sokolov EI. (2014). Novyye vozmozhnosti primeneniya ambroksola v pul'monologii: vliyanie na bioplenki. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 1: 27–32. [Зыков КА, Агапова ОЮ, Соколов ЕИ. (2014). Новые возможности применения амброксола в пульмонологии: влияние на биопленки. Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 1: 27–32].

Відомості про авторів:

Мокія—Сербіна Світлана Олексіївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Литвинова Тетяна Валеріївна — доц. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Заболотня Наталя Іванівна — асистент каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Гордєєва Аліса Андріївна — дитячий алерголог, лікар відділення дитячої пульмонології КУ «Міська клінічна лікарня №8» КМР». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2020 р., прийнята до друку 7.12.2020 р.

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк²

Аномалія Ебштейна та критична коарктація аорти у новонародженого. Нетипове поєднання

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"» Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 63-67. doi 10.15574/SP.2020.112.63

For citation: Malska AA, Kurilyak OB. (2020). Ebstein's anomaly and critical aortic coarctation in a newborn. An atypical combination. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 63-67. doi 10.15574/SP.2020.112.63

Наведено рідкісний випадок поєднання аномалії Ебштейна з критичною коарктацією аорти в новонародженій дитині, яка поступила до відділення реанімації новонароджених Львівської обласної дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» із пологового будинку та потребувала ургентної хірургічної корекції.

Мета — провести аналіз літератури щодо випадків поєднання аномалії Ебштейна з критичною коарктацією аорти в новонароджених та навести клінічний випадок такого рідкісного поєднання в новонародженого хлопчика.

Клінічний випадок. Із пологового будинку до відділення реанімації новонароджених Львівської обласної дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» госпіталізовано хлопчика на 2-гу добу після народження зі встановленим діагнозом аномалії Ебштейна.

На момент госпіталізації стан дитини був середньої тяжкості. Аускультативно: тони серця ритмічні, звучні, тахікардія (частота серцевих скорочень — 160 уд/хв), визначався акцент ІІ тону над легеневою артерією та систолічний шум по лівому краю грудни та під лівою лопаткою з інтенсивністю 4/6 за шкалою Левіне. Визначалася ослаблена пульсація на стегнових артеріях. Ехокардіографічно: встановлено діагноз «Критична коарктація аорти та аномалія Ебштейна», що є надзвичайно рідкісним поєднанням.

Клінічно на 6-ту добу життя стан дитини суттєво погіршився: наросла дихальна та серцево-судинна та ниркова недостатність. Дитина ургентно транспортована в умови реанімобіля в ДУ «НПМЦДКК», де успішно проведена хірургічна корекція коарктації аорти. Хірургічна корекція аномалії Ебштейна не виконувалась.

Висновки. Наведений нами випадок украї рідкісний, а поєднання аномалії Ебштейна та коарктації аорти в неонатальному періоді не описані в літературі, однак фахівці ультразвукової діагностики мають ретельно дотримуватися протоколу ехокардіографічного обстеження та проводити його в повному обсязі, для якісної діагностики та вчасного скерування дитини на хірургічну корекцію.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: аномалія Ебштейна, критична коарктація аорти, новонароджені діти.

Ebstein's anomaly and critical aortic coarctation in a newborn. An atypical combination

A.A. Malska¹, O.B. Kurilyak²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Public Noncommercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

This article presents a rare case of combination of Ebstein's anomaly with critical aortic coarctation in a newborn baby, who was admitted to the neonatal intensive care unit of the Regional Children's Hospital needed urgent surgical correction.

Purpose — to conduct a literature review of the clinical cases of association of Ebstein's abnormality with critical aortic coarctation in newborns and to present a clinical case of such a rare combination in a newborn boy.

Clinical case. A newborn boy was admitted to the neonatal intensive care unit of the Lviv Regional Children's Hospital OHMATDYT, on the second day after his birth with an established diagnosis of Ebstein's anomaly.

On admission, the child's general condition was moderate. On auscultation: rhythmic heart tones, tachycardia (heart rate 160 bpm), loud S2 above the pulmonary artery and loud 4/6 systolic murmur across the left sternal border and under the left scapula. The weakened pulsation of the femoral arteries was determined. On Echocardiographic examination: critical aortic coarctation and Ebstein's abnormality have been diagnosed, which is an extremely rare combination. Clinically on the 6th day of the child's life condition significantly worsened: respiratory and cardiovascular failure increased, diuresis decreased, urea and creatinine levels increased. The child was urgently transferred to the intensive care unit to the pediatric cardiac surgery center, where a surgical correction of aortic coarctation was successfully carried out. Surgical correction of Ebstein's anomaly was not performed.

Conclusions. The presented clinical case is extremely rare, despite the combination of Ebstein's anomaly and aortic coarctation in the neonatal period is not described in the literature, specialists of ultrasound diagnostics should closely monitor the protocol of echocardiographic examination and conduct it in full to diagnose the pathology and perform a timely surgical correction.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Ebstein's anomaly, critical aortic coarctation, newborns.

Аномалия Эбштейна и критическая коарктация аорты у новорожденного. Нетипичное сочетание

А.А. Мальская¹, О.Б. Куриляк²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

² Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Львовская областная детская клиническая больница "ОХМАТДЕТ"»

Представлен редкий случай сочетания аномалии Эбштейна с критической коарктацией аорты у новорожденного ребенка, который поступил в отделение интенсивной терапии новорожденных Львовской областной детской больницы «ОХМАТДЕТ» из роддома и нуждался в срочной хирургической коррекции.

Цель — проанализировать литературу о случаях сочетания аномалии Эбштейна с критической коаркцией аорты у новорожденных и привести клинический случай такой редкой комбинации у новорожденного мальчика.

Клинический случай. Из роддома в отделение интенсивной терапии новорожденных Львовской областной детской больницы «ОХМАТДЕТ» поступил мальчик на 2-е сутки после рождения с установленным диагнозом аномалии Эбштейна.

При поступлении состояние ребенка было средней степени тяжести. Аускультативно: сердечные тона ритмические, тахикардия (сердечный ритм — 160 уд/мин), определяется акцент второго тона над легочной артерией и систолический шум по левому краю грудины и под левой лопаткой с интенсивностью 4/6 по шкале Левине. Определена ослабленная пульсация на бедренной артерии. Эхокардиографически: диагностирована критическая коарктация аорты и аномалия Эбштейна, что является крайне редким сочетанием.

Клинически на 6-е сутки жизни состояние ребенка значительно ухудшилось: усилилась дыхательная, сердечно-сосудистая и почечная недостаточность. Ребенка срочно перевезли в условиях реанимобиля в центр кардиохирургии, где успешно проведена хирургическая коррекция коарктации аорты. Хирургическая коррекция аномалии Эбштейна не выполнялась.

Выводы. Представленный нами случай крайне редкий и сочетание аномалии Эбштейна и коарктации аорты в неонатальном периоде не описаны в литературе, специалисты ультразвуковой диагностики должны внимательно следовать протоколу эхокардиографического обследования и проводить его в полном объеме, для диагностирования патологии и своевременного проведения хирургической коррекции.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, критическая коаркция аорты, новорожденные.

Вступ

Аномалія Ебштейна (АЕ) — це вроджена вада серця, що зустрічається досить рідко та характеризується патологічними змінами правої частини серця, зокрема, трикуспідального клапана (ТК) і правого шлуночка. Поєднання цієї вади із патологією лівої частини серця не є типовим.

Мета — провести аналіз літератури щодо випадків поєднання аномалії Ебштейна з критичною коаркцією аорти в новонароджених та навести клінічний випадок такого рідкісного поєднання в новонародженого хлопчика.

Вроджені вади ТК, що характеризуються стенозом чи недостатністю клапана, зустрічаються доволі рідко. Найпоширенішою є АЕ, уперше описана Вільямом Ебштейном ще у 1866 р. [6].

Аномалія Ебштейна зустрічається з частотою 0,5% серед усіх вроджених вад серця, характерними є дисплазія правого шлуночка та ТК. Аномалія Ебштейна є складною вродженою вагою серця та характеризується широкою варіабельністю анатомії та клінічних проявів.

Відповідно до літературних даних, при цій ваді завжди спостерігається відкрите овальне вікно та дефект міжпередсердної перегородки, також описується поєднання з вадами лівого шлуночка, такими як пролапс мітрального клапана, дефектом міжшлуночкової перегородки та некомпактним міокардом лівого шлуночка.

Поєднання з аортальними вадами зустрічаються вкрай рідко [1]. У 2011 р. в журналі клініки Мейо опубліковано дослідження, в якому вивчали поєднання АЕ з аномаліями лівого шлуночка. До групи дослідження увійшло 76 дітей, проте пацієнти із коаркцією аорти (КоА) туди не увійшли, а у 8% дітей визначався лише двостулковий аортальний клапан [2].

Аномалія Ебштейна — це мальформація ТК і правого шлуночка, що характеризується кріпленням септальної стулки до міжшлуночкової перегородки та задньої стулки до міокарда правого шлуночка, дилатацією атріалізованої частини правого шлуночка, видовженою передньою стулкою ТК та обмеженою її рухомістю, дислокованим та дилатованим, зміщеним до верхівки кільцем ТК. Коаркція аорти належить до найбільш нетипових вад, з якою може поєднуватись АЕ [3], загострює клінічні прояви АЕ та утруднює її діагностику.

У літературі описано кілька випадків поєднання АЕ із КоА у різних вікових періодах.

У 1999 р. науковці з Бразилії описали трьох хлопчиків із АЕ та КоА віком 7 місяців, 4 і 14 років, у 2 із них діагностували передсердно-шлуночкову дискордантність, у них розвинулася серцево-судинна недостатність ще в неонатальному періоді. У третього хлопчика передсердно-шлуночкова конкордантність була збережена, проте в нього також виявили вроджену аномалію провідних шляхів — синдром Вольфа—Паркінсона—Вайта з частими нападами пароксизмальної тахікардії. Усім трьом пацієнтам провели хірургічне втручання з приводу КоА.

Пацієнту із конкордантністю шлуночків виконали вальвулопластику ТК за технікою ДеВега та абляцію двох аномальних шляхів проведення пучка Кента додатково. Усі три пацієнти мали добрі післяопераційні результати протягом дворічного періоду, проте у двох пацієнтів із дискордантністю після хірургічного втручання залишалася недостатність ТК середнього ступеня тяжкості [3].

Група дослідників з Індії у статті «Аномалія Ебштейна із важким аортальним стенозом та синкопальні стани: ускладнення та лікування

ня» описали рідкісний випадок поєднання АЕ з вираженим аортальним стенозом у 69-річного чоловіка, в якого клінічні прояви вади почалися з ряду епізодів синкопальних станів. Пацієнту провели електрофізіологічне дослідження і не виявили додаткових провідних шляхів, відтак синкопальні стани були пов'язані з аортальним стенозом. Однак пацієнт раптово помер удома, в очікуванні хірургічної корекції [7].

У 2017 р. у журналі клінічної та експериментальної кардіології опублікували статтю «Аномалія Ебштейна та мальформації лівого серця. Презентація двох клінічних випадків та огляд літератури». Автори описали клінічні випадки поєднання АЕ із КоА у двох дорослих жінок. У 74-річної жінки, скерованої на хірургічне втручання з приводу пахової кили, у якої було діагностовано аномалію Ебштейна, вперше виявили пролапс передньої стулки мітрального клапана та розщеплення передньої мітральної стулки. У 29-річної жінки, що була асимптоматичною протягом тривалого часу, яка звернулася зі скаргами на задишку та прискорене серцебиття, діагностували АЕ в поєднанні з двостулковим аортальним клапаном, КоА, відкритою артеріальною протокою та овальним вікном [4]. Автори зробили висновок щодо необхідності ретельного дослідження лівого серця у всіх дітей з АЕ, оскільки, незважаючи на те, що це вкрай рідкісні знахідки, вони описані в літературі і можуть ускладнювати клінічний перебіг цієї вади.

Також у 2020 р. опублікували статтю індійських вчених «Аномалія Ебштейна трикуспідального клапана з аортальним стенозом та коарктацією аорти: успішна одноетапна корекція рідкісної вади у дорослого». Науковці описали 24-річного чоловіка, у якого протягом 6-місячного періоду прогресувала задишка під час фізичного навантаження. Під час ехокардіографічного обстеження діагностували АЕ з вираженим стенозом аортального клапана з максимальним градієнтом 145 мм рт. ст., а на комп'ютерній томографії діагностували виражену КоА. Пацієнта невідкладно прооперували та виписали на 6-ту добу, протягом 9-місячного терміну спостереження загальний стан пацієнта оцінили як задовільний [5].

Лікарі також наголосили на необхідності виконання повного протоколу обстеження, незважаючи на виявлену АЕ, ретельного дослідження лівих камер серця, незважаючи на рідкість поєднання з вищезгаданими вадами.

Наводимо рідкісний випадок поєднання АЕ з критичною коарктацією аорти (КоА) в новонародженій дитині, яка госпіталізована до відділення реанімації новонароджених Львівської обласної дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» із пологового будинку та потребувала ургентної хірургічної корекції.

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

Опис клінічного випадку

Із пологового будинку до відділення реанімації новонароджених Львівської обласної дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» госпіталізований хлопчик на 2-гу добу після народження зі встановленим діагнозом АЕ.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від 2-ї доношеної вагітності на 40-му тижні гестації, з вагою 3600 г, ростом 53 см та оцінкою за шкалою Апгар 7/8 балів.

На момент госпіталізації стан дитини був середньої тяжкості. При огляді: шкіра та видимі слизові бліді, чисті. У легенях вислуховувалося жорстке дихання, без хрипів. Аускультативно: тони серця ритмічні, звучні, тахікардія (частота серцевих скорочень — 160 уд/хв), визначався акцент II тону над легеневою артерією та систолічний шум по лівому краю грудини та під лівою лопаткою з інтенсивністю 4/6 за шкалою Левіне.

Визначалася ослаблена пульсація на стегнових артеріях. Артеріальний тиск на обох кінцівках був у межах 90/50 мм рт. ст., частота серцевих скорочень становила 160 уд/хв, частота дихання — 40/хв. При пальпації печінка виступала на 2,0 см з-під краю правої реберної дуги. Набряки не визначалися.

Із параклінічних обстежень: загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі — у нормі. Біохімічні показники крові: підвищений непрямий білірубін — 199,4 мм/л; АСТ — 64,8, АЛТ — 24,8, сечовина — 9,41 ммоль/л, креатинін — 168,0 ммоль/л, калій — 5,0 ммоль/л, натрій — 138 ммоль/л, цукор крові — 4,5 мм/л. Загальний білок — 59,4 г/л, гематокрит — 50% та СРП(-).

Показники кислотно-лужної рівноваги: рН — 7,23; ВЕ — (-2,3); рСО₂ — 59; рО₂ — 40, у динаміці: рН — 7,26.

Під час ультразвукової діагностики внутрішніх органів та нейросонографії патологічні зміни не візуалізувалися. На рентгенографії органів грудної клітки визначалися легеневі поля без вог-

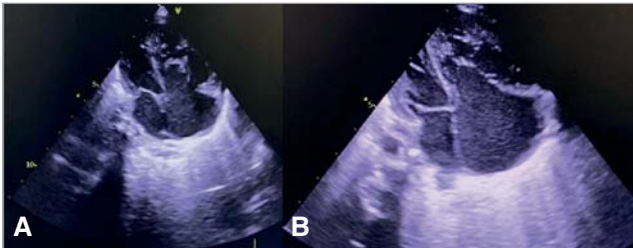


Рис. 1. Чотирикамерна позиція. А, В. Трикуспідальний клапан – ебштейноподібний, із вкороченою септальною стулкою, що кріпиться до міжшлуночкової перегородки

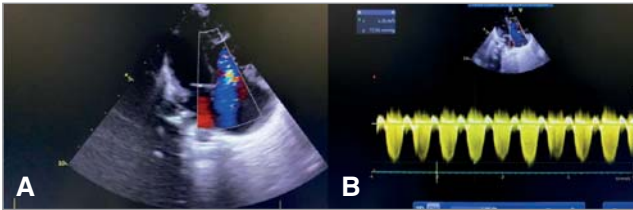


Рис. 2. Виражена регургітація на клапані 2,5+ (А) та з градієнтом тиску регургітації на трикуспідальному клапані 72 мм рт. ст. (В)

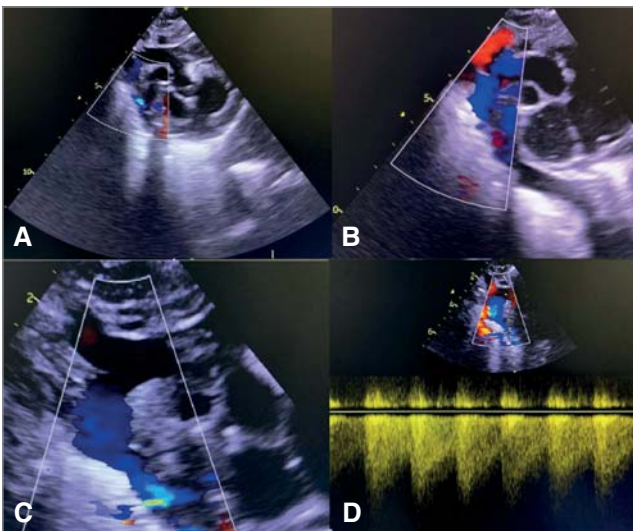


Рис. 3. Супрастернальна позиція: А,В,С – дуга аорти, низька коарктація аорти. У низхідній аорті відсутній пульсуючий кровотік, швидкістю 0,3 м/с; D – кровотік із градієнтом тиску 28–34 мм рт. ст.

нищевих та інфільтративних тіней і посиленій судинний малюнок. Візуалізувалося серце кулеподібної форми, значно поширене в поперечнику вліво, КТІ – 60%, розширений судинний пучок.

На електрокардіограмі визначався синусовий ритм із частотою серцевих скорочень 148 уд/хв. Електрична вісь серця була відхилена вправо, визначались ознаки гіпертрофії правого шлуночка та порушення процесів реполяризації міокарда.

Ехокардіографія: візуалізувалася атріалізована частина правого шлуночка, зумовлена дисплазією ТК. Трикуспідальний клапан – ебштейноподібний із вкороченою септальною стулкою, що кріпиться до міжшлуночкової перегородки і зміщений до верхівки (рис. 1).

Недостатність ТК 2,5+, градієнт тиску на ТК – 72 мм рт. ст. Тиск у правому шлуночку – 80 мм рт. ст. (рис. 2).

КДР правого шлуночка – 1,2 см, задня стінка лівого шлуночка – 0,3, відкрите овальне вікно – 5 мм із ліво-правим скидом. Дефекти перегородок не виявлялися, хід магістральних судин правильний.

Легенева артерія (ЛА) – діаметр 1 см. Права та ліва гілки ЛА добре розвинуті по 0,6 см, клапан без патології зі збереженою функцією.

Під час сканування магістральних судин визначався їх правильний хід. Діаметр ЛА становив 1,1 см та її гілки по 0,6 см, клапан без патології. Аортальний клапан – тристулковий з градієнтом тиску 10 мм рт. ст., розмір висхідної аорти – 0,8/1,2 см, дуга аорти – 0,8/0,7/0,5 см. Візуалізувалася низька КоА, діаметр у місці звуження становив 0,2 см. У низхідній аорті відсутній пульсуючий, низької швидкості (0,3 м/с) кровотік із градієнтом тиску 28–34 мм рт. ст. (рис. 3). Фракція викиду становила 54%.

Установлено діагноз «Критична КоА та АЕ», що є надзвичайно рідкісним поєднанням.

Клінічно на 6-ту добу життя стан дитини суттєво погіршився: наросла дихальна та серцево-судинна недостатність, знизився діурез, а також підвищилися показники сечовини та креатиніну.

Дитину перевели на штучну вентиляцію легень, підключили інфузію альпростану в дозі 0,05 мкг/кг/хв, добутамін 7,5–10 мкг/кг/хв, фуросемід та верошпірон. Дитину ургентно транспортували в умовах реанімобіля до ДУ «НПМЦДКК», де успішно провели хірургічну корекцію КоА.

Хірургічну корекцію АЕ не виконували.

Висновки

Аномалія Ебштейна – це складна вроджена вада серця, що характеризується широким анатомічним спектром і клінічним перебігом. Дуже рідко ця патологія поєднується з КоА.

Наведений нами випадок украй рідкісний, а маніфестація клінічних проявів АЕ та КоА в неонатальному періоді не описана в літературі, однак фахівці ультразвукової діагностики мають ретельно дотримуватися протоколу ехокардіографічного обстеження та проводити його в повному обсязі, для якісної діагностики та вчасного скерування дитини на хірургічну корекцію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. (2000). Congenital heart disease in adults: second of two parts. *N Engl J Med.* 342: 334–342.
2. Christine H, Attenhofer Jos, Heidi M, Connolly, Patrick, WO'Leary. (2005, Mar). Left Heart Lesions in Patients With Ebstein Anomaly. *Mayo Clinic Proceedings.* 80 (3): 361–368.
3. Ebaid M, Azeka E, Ikari NM, Sosa EA, Marcial MB, Atik E. (1999). Ebstein's anomaly with coarctation of the aorta-an unusual association. *Arq Bras Cardiol.* 73: 219–224.
4. Espinola-Zavaleta N, Hernandez-Pacheco G, Munoz-Castellanos L, Avendano-Perez L, Melendez-Ramirez G. (2017). Ebstein's Anomaly Associated with Left Heart Malformations: Presentation of Two Cases and Review of the Literature. *J Clin Exp Cardiol.* 8: 515.
5. Mishra AK, Barwad P, Bansal V, Mandal B, Srivastava A, Naganur SH. (2020). Ebstein's anomaly of tricuspid valve with aortic stenosis and coarctation of aorta: Successful single-stage repair of a rare adult congenital heart disease. *J Card. Surg.* 1–6.
6. Munoz-Castellanos L, Espinola-Zavaleta N, Kuri-Nivon M, Keirns C. (2007, Nov 23). Ebstein's Anomaly: anatomo-echocardiographic correlation. *Cardiovasc Ultrasound.* 5: 43.
7. Subban V, Lakshmanan A, Kalidoss L, Pandurangi UM, Mulasari AS. (2013). Ebstein's anomaly with severe aortic stenosis and syncope: Implications in management. *Sahel Med J.* 16: 130–132.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к.мед.н., доцент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 032 2600188. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

Куриляк Ольга Борисівна — к.мед.н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2020 р., прийнята до друку 7.12.2020 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-xxxxxxx>.

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

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

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

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»
Медична мережа «Добробут»

Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця*

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Катеринич Костянтин Миколайович	педіатр, лікар реаніматолог та анестезіолог дитячий, завідувач педіатричного відділення стаціонару клініки «Добробут»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., ст.н.с.
Мойсієнко Марина Борисівна	педіатр відділення стаціонару клініки «Добробут», к.мед.н.
Пранік Наталія Борисівна	педіатр відділення стаціонару клініки «Добробут», к.мед.н.
Ренчківська Світлана Олександрівна	педіатр, завідувач педіатричного відділення стаціонару клініки «Добробут»
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор із педіатрії ММ «Добробут»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

Список скорочень

CERS	– Clinical Emergency Response Systems
FiO ₂	– частка кисню на вдиху
NETS	– The Newborn & pediatric Emergency Transport Service
PaO ₂	– артеріальний тиск кисню
SMO	– Second medical opinion
VATS	– Video-assisted thoracoscopic surgery
ВІТ	– відділення інтенсивної терапії
ДІ	– довірчий інтервал
ВР	– відношення ризиків
ІНДШ	– інфекція нижніх дихальних шляхів
КЛ	– кількість лейкоцитів
КТ	– комп'ютерна томографія
ПКТ	– прокальцитонін
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПП-MRSA	– метицилінрезистентний штам золотистого стафілококу, асоційований із позалікарняною пневмонією
ПСОТС	– педіатричний стандарт оцінки тяжкості стану
РКД	– рандомізовані контрольовані дослідження
РСВ	– респіраторно-синцитіальний вірус
СРБ	– С-реактивний білок
УЗД	– ультразвукове дослідження

*Початок: Розділи 1–6. Закінчення читайте в наступному номері.

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови

За прототип клінічної настанови взято Клінічну настанову:

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 (http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/66/Suppl_2/ii1.full.pdf) копія з екрана від 18.10.2017.

Додаткові докази включені з таких джерел:

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline (http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2015_005.pdf) копія з екрана від 15.10.2017.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America (<https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286>) копія з екрана від 08.10.2017.

Клінічна настанова «Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця» створена мультидисциплінарною робочою групою на основі оригінальних клінічних настанов British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline, The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, які були попередньо оцінені групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи. Розробка настанови здійснена шляхом адаптації.

Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним, *коментарів* робочої групи, в яких проаналізовано можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків.

Запропоновану клінічну настанову не слід розцінювати як стандарт медичної допомоги. Остаточне рішення стосовно конкретної діагностичної процедури або методу лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та інших обставин. Клінічна настанова «Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця» має на меті допомогу лікарю в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних діагностичних процедур та ліків.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

Вступ

Рекомендації з лікування позалікарняної пневмонії в дітей вперше опубліковані Британським торакальним товариством у 2002 р. і охоплювали доказову базу до 2000 р.

Ці рекомендації опубліковані з огляду на оновлення доказової бази та появу клінічного консенсусу експертів стосовно тих аспектів, в яких доказова база на даний момент є недостатньою. Цей документ включає в себе весь актуальний матеріал із рекомендацій 2002 р., а, отже, замінює попередній настановчий документ.

Синопис рекомендацій

Клінічне визначення

Діагноз бактеріальної пневмонії має бути запідозрений у дітей в разі стійкого або повторюваного підвищення температури тіла $>38,5^{\circ}\text{C}$ у поєднанні зі втягуванням міжреберних проміжків і підвищенням частоти дихання [D].

План обстеження

Рентгенографія органів грудної порожнини не є обов'язковим обстеженням у дітей з підозрою на позалікарняну пневмонію [A].

Дітям із підозрою на позалікарняну пневмонію, які не потребують госпіталізації, рентгенографія органів грудної порожнини не призначається [A].

Рентгенівський знімок у боковій проєкції не повинен призначатися в рутинній практиці [B].

Маркери гострої фази запалення не мають клінічного значення в диференціюванні вірусної та бактеріальної інфекції і не повинні призначатися в рутинній практиці [A].

C-реактивний білок (СРБ) не має клінічного значення для ведення неускладненої пневмонії і не має призначатися в рутинній практиці [A+].

Мікробіологічне дослідження повинно проводитися в дітей з тяжким перебігом пневмонії, які можуть потребувати госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, або в дітей з ускладненнями позалікарняної пневмонії [C].

Мікробіологічні дослідження не повинні бути стандартною практикою в дітей з легшим перебігом захворювання або тих, які отримують лікування амбулаторно [C].

Мікробіологічні методи мають включати:

посів крові на стерильність [C];

дослідження назофарингеального секрету і/або назальних мазків для виявлення вірусу за допомогою ПЛР і/або імунофлюоресцентного методу [C];

визначення титрів антитіл до респіраторних вірусів, мікоплазми та хламідій у динаміці [B+];

у разі плеврального випоту слід відправити хворого на мікроскопію, бактеріологічний посів, визначення пневмококового антигену та/або ПЛР [C].

Виявлення пневмококового антигену в сечі не потрібно проводити в маленьких дітей [C].

Оцінка тяжкості перебігу

Діагноз позалікарняної пневмонії має бути запідозрений в амбулаторних пацієнтів дитячого віку, батьки яких повідомляють про стійке підвищення в дітей температури тіла, або в тих дітей, що потребують повторної консультації сімейного лікаря з приводу таких скарг [D].

Тактика лікування в дітей з позалікарняною пневмонією має бути переглянута в разі, якщо симптоми зберігаються і немає реакції на лікування [D].

Діти, в яких сатурація артеріальної крові менше 92%, мають бути скеровані до лікарні для оцінки стану та визначення тактики лікування [B+].

Якщо відсутні дихальні звуки при аускультатії та притуплення при перкусії, слід запідозрити ускладнений перебіг пневмонії у вигляді появи плеврального випоту. Такі пацієнти мають бути скеровані до лікарні [B].

Перегляд лікувальної тактики потрібен у разі збереження лихоманки через 48 год після початку лікування, якщо спостерігається посилена робота дихальної мускулатури або якщо дитина стає стурбованою чи збудженою [D].

Загальні рекомендації

Сім'ї дітей, стан яких дає змогу лікуватися амбулаторно, мають отримати рекомендації щодо боротьби з лихоманкою, запобігання зневодненню та виявлення можливих ознак погіршення стану [D].

Пацієнти із сатурацією артеріальної крові менше 92% під час дихання атмосферним повітрям потребують додаткової оксигенації за допомогою назальних канюль, кисневої палатки, маски або засобів примусової вентиляції для підтримання сатурації >92% [B].

Назогастральні зонди можуть скомпрометувати функцію дихання, тому слід уникати їх встановлення за тяжкого стану дитини, особливо грудного віку, з вузькими носовими ходами. Якщо неможливо уникнути їх використання, то необхідно застосовувати зонд найменшого діаметру, заведений через ніздрю меншого розміру [D].

За потреби внутрішньовенного введення рідини призначається аналіз вмісту натрію, калію, сечовини і/або креатиніну в плазмі крові до початку інфузійної терапії та мінімум раз на день під час її проведення [C].

Фізіотерапія ділянки грудної клітки не має доведеної ефективності і не повинна застосовуватися в дітей з пневмонією [A].

Антибіотикотерапія

Усі діти з чітким клінічним діагнозом пневмонії мають отримувати антибіотики, зважаючи на тяжкість диференціювання пневмоній бактеріальної та вірусної природи [C].

Діти віком до 2 років із легкими симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів зазвичай не мають пневмонії і не потребують лікування антибіотиками. Але, в разі збереження симптомів, ведення таких пацієнтів має бути переглянute. Наявність або відсутність в анамнезі вакцинації комбінованою пневмококовою вакциною дає змогу більш впевнено визначити необхідність антибіотикотерапії [C].

Амоксицилін рекомендований як препарат вибору для перорального застосування в усіх дітей, оскільки він ефективний проти більшості збудників, що викликають позалікарняну пневмонію у цій групі, дешевий, і добре переноситься. Альтернативними препаратами є ко-амоксиклав, цефаклор, еритроміцин, азитроміцин та кларитроміцин [B].

За відсутності відповіді на емпіричну терапію першої лінії дітям будь-якого віку можуть бути додатково призначені макролідні антибіотики [D].

Макролідні антибіотики також показані за підозри на мікоплазменну або хламідійну пневмонію або при дуже тяжкому перебігу хвороби [D].

При грип-асоційованій пневмонії рекомендоване призначення ко-амоксиклаву [D].

Пероральні антибіотики є безпечними та ефективними і рекомендовані дітям, у тому числі з тяжким перебігом захворювання [A+].

Внутрішньовенні антибіотики показані дітям, які не можуть приймати пероральні розчини або в яких порушене їх всмоктування (наприклад, через блювання), а також дітям, які мають ознаки септицемії або за ускладненого перебігу пневмонії [D].

Внутрішньовенні антибіотики, рекомендовані за тяжкого перебігу пневмонії, включають амоксицилін, ко-амоксиклав, цефуросим і цефотаксим або цефтріаксон. Їх призначення може бути раціоналізоване за результатами мікробіологічного дослідження [D].

Пацієнти, які отримують внутрішньовенні антибіотики для лікування позалікарняної пневмонії, можуть бути переведені на пероральні препарати в разі чітких ознак поліпшення стану [D].

Ускладнення

Якщо зберігається підвищена температура тіла або стан дитини не покращується протягом 48 год після початку лікування, необхідно переглянути тактику лікування з огляду на можливість розвитку ускладнень [D].

Діти з тяжкою пневмонією, емпіємою та абсцесами легень мають спостерігатися після виписки зі стаціонару до моменту повного одужання та відновлення близької до нормальної рентгенологічної картини легень [D].

Спостереження

Контрольна рентгенографія не потрібна дітям, які раніше були здорові і добре відновлюються, але має розглядатися в разі «круглої» пневмонії, ателектазу або за збереження симптоматики [B+].

1. Вступ та методи

Позалікарняна пневмонія клінічно визначається як поява в раніше здорових дітей проявів пневмонії, спричиненої інфекцією, зараження якою відбулося поза лікарнею. У розвинених країнах пневмонія може бути верифікована радіологічним методом, що виявляє інфільтрацію легеневої тканини. У країнах, що розвиваються, через обмежену доступність рентгенологічних методів, більш практичним є термін «гостра інфекція нижніх дихальних шляхів».

В ідеалі, визначення терміну має включати конкретизацію збудника. Однак, за даними багатьох досліджень, збудник не вдається виділити у значній кількості випадків, що призводить до необхідності клінічного визначення патології. Це в поєднанні із загальноприйнятим розумінням інфекційної природи позалікарняної пневмонії дає змогу вважати існуючі методики недостатньо чутливими для виявлення всіх можливих збудників. Отже, для розробки даних рекомендацій прийнято узагальнення, що ті патогени, які вдалося виділити, відображають увесь спектр можливих збудників. Існує очевидна потреба в чутливіших діагностичних методах.

У ході створення рекомендацій необхідно оцінити всі наявні докази з урахуванням їх якості. Автори намагалися дотриматися цієї вимоги при створенні даного документу. Рекомендації базуються на наявній доказовій базі і доповнені консенсусними висновками експертів у випадках, де наявних доказів не достатньо.

Настанови оформлені у вигляді переліку згрупованих у розділі ключових питань, які в подальшому детально вивчаються та обговорюються. Ці питання сформульовані на основі попереднього документу, а також матеріалу, висвітленого у відповідних рекомендаціях для дорослих.

Методи розробки рекомендацій

Сфера застосування рекомендацій

Ці рекомендації стосуються ведення позалікарняної пневмонії в дітей Великої Британії; не включають новонароджених, немовлят із вірусним бронхіолітом, викликаним респіраторно-синцитіаль-

ним вірусом (РСВ), дітей з інфекціями верхніх дихальних шляхів, субфебрильною лихоманкою та лізингом; не висвітлюють питань специфічного лікування дітей з фоновими захворюваннями дихальної системи та лікування опортуністичних пневмоній у дітей з імунодепресією.

Група розробників рекомендацій

Група розробників рекомендацій створена комісією зі стандартів лікування Британського торакального товариства. До цієї групи увійшли два педіатри, що спеціалізуються на захворюваннях дихальної системи, педіатр зі спеціалізацією в області дитячих інфекційних хвороб, лікар загальної практики з інтересом в амбулаторній педіатрії, лікар загальної практики з додатковою спеціалізацією в області дитячих інфекцій та дитячий фармацевт. IT-спеціаліст розробив стратегію наукового пошуку та керував ним.

Група спеціалістів не отримала жодного зовнішнього фінансування за розробку даних рекомендацій.

Ідентифікація доказової бази

Стратегія пошуку розроблена інформаційним спеціалістом Центру рецензій та розповсюдження (Centre for Reviews and Dissemination, частина Національного інституту досліджень здоров'я — National Institute for Health Research). Стратегія пошуку і результати показані в додатку 1 за зовнішнім посиланням.

Пошук проведений за базами даних Cochrane Library (DARE and Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE та EMBASE, починаючи з 2000 р.

До початкової стратегії пошуку внесені деякі технічні зміни для зменшення ймовірності пропустити важливе дослідження: використана єдина стратегія пошуку, а не окремі стратегії для кожного предмету, як планувалося спочатку. Через обмеженість часу та ресурсів опрацьовані лише англійські дослідження.

Пошук дав змогу ідентифікувати 2076 досліджень. Пошук поновлений у липні 2010 р., що дозволило знайти ще 511 статей.

Оцінка літератури

Початковий скринінг 2076 назв та авторефератів щодо актуальності проведених одним рецензентом. Після другого пошуку скринінг повторений іншим рецензентом. Релевантні назви та автореферати розподілені на групи за темою; у багатьох статтях порушена більш ніж одна тема.

Два рецензенти оцінювали дослідження для можливості внесення в рекомендації. Дані, отримані з країн, де популяція або особливості клінічної практики значно відрізнялися від таких у Великій Британії, вилучалися, якщо тільки ці дані не можна було узагальнити для Великої Британії (наприклад, дані щодо клінічної оцінки). Будь-які розбіжності в оцінках рецензентів вирішувалися третьою особою. Дослідження оцінювалися за допомогою Кокрейнівського шаблону вилучення даних (див. додаток 2 за онлайн-посиланням https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/suppl/2011/09/08/thoraxjnl-2011-200598.DC1/BTS_CAP_Children_online_Appendix_2.pdf).

Будь-які твердження, викладені в рекомендаціях, оцінювалися за таблицею, яку використовували і при створенні відповідних рекомендацій для дорослих (табл. 1) [1]. Насамперед, автори розділів присвоїли певний рівень доказовості кожному документу (від Ia до IVb). Потім, наприкінці кожного розділу, після представлення всіх доказових даних, до кожного твердження додали сумарний рівень доказовості, залежно від доказового рівня даних, що лежать в основі цього твердження. Нарешті, кожній рекомендації присвоїли ступінь (від А до D) на основі оцінки сукупності наявних доказів.

Таблиця 1

Короткий опис загальних рівнів доказовості та ступенів рекомендацій

Рівень доказовості	Опис	Ступінь рекомендацій
Ia	Нещодавній якісний систематичний огляд публікацій, виконаний для дослідження певного питання	A+
Ib	Одне або декілька якісних досліджень із певного питання, що формально не поєднані в огляд	A-
II	Одне або декілька проспективних клінічних досліджень, які стосуються певного питання, але не дають безпосередньої відповіді	B+
III	Одне або декілька ретроспективних клінічних досліджень, які стосуються певного питання, але не дають безпосередньої відповіді	B-
Iva	Офіційно об'єднані експертні погляди	C
IVb	Інша інформація	D

Перегляд рекомендацій

Рекомендації повинні бути переглянуті через 3 роки з дати публікації.

Походження та рецензування

Проект рекомендацій був доступний у мережі Інтернет для громадського обговорення (січень-лютий 2011 р.). Проект рекомендацій розглянутий Комітетом стандартів Британської служби охорони здоров'я (липень 2010 р. — березень 2011 р.).

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Таблиця 2

Сила рекомендації та якість доказів

Сила рекомендації та якість доказів	Співвідношення між бажаними та небажаними ефектами	Методологічна якість доказів, що підтверджують твердження (приклади)	Наслідки
Сильна рекомендація			
Високоякісні докази	Бажані ефекти значно переважають небажані або навпаки	Відповідні докази з добре виконаних РКД або надзвичайно сильні докази з об'єктивних спостережень	Рекомендація може застосовуватися для більшості пацієнтів у більшості випадків; подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість в оцінці ефекту
Докази середньої якості	Бажані ефекти значно переважають небажані або навпаки	Докази від РКД із важливими обмеженнями (невідповідні результати, методологічні помилки, допущення чи неточності) або надзвичайно сильні докази з об'єктивних спостережень	Рекомендація може застосовуватися для більшості пацієнтів у більшості випадків; подальші дослідження (якщо вони виконуватимуться), ймовірно, матимуть суттєвий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту та можуть її змінити
Низькоякісні докази	Бажані ефекти значно переважають небажані або навпаки	Докази для ≥ 1 значного результату об'єктивного спостереження, РКД із серйозними методологічними помилками чи непрямими доказами	Рекомендація може змінитися, коли стануть доступними більш якісні докази; подальші дослідження (якщо вони виконуватимуться), ймовірно, матимуть суттєвий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і, ймовірно, змінять її
Дуже низькоякісні докази (рідко застосовується)	Бажані ефекти значно переважають небажані або навпаки	Докази для ≥ 1 значного результату з несистематичного клінічного спостереження чи дуже непрямі докази	Рекомендація може змінитися, коли стануть доступними більш якісні докази; будь-яка оцінка ефекту для ≥ 1 значного результату є дуже сумнівною
Слабка рекомендація			
Високоякісні докази	Бажані ефекти тісно пов'язані з небажаними	Відповідні докази з добре виконаних РКД або надзвичайно сильні докази з об'єктивних спостережень	Найприйнятніше застосування може різнитися залежно від обставин, пацієнтів чи суспільного значення; подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість в оцінці ефекту
Докази середньої якості	Бажані ефекти тісно пов'язані з небажаними	Докази від РКД із важливими обмеженнями (невідповідні результати, методологічні помилки, допущення чи неточності) або надзвичайно сильні докази з об'єктивних спостережень	Альтернативні підходи, скоріше за все, будуть кращими для деяких пацієнтів за певних обставин; подальші дослідження (якщо вони виконуватимуться), ймовірно, матимуть суттєвий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту та зможуть змінити її
Низькоякісні докази	Невизначеність в оцінці бажаних ефектів, шкоди та тяжкості; бажані ефекти, шкода та тяжкість можуть бути тісно пов'язані	Докази для ≥ 1 значного результату об'єктивного спостереження, РКД із серйозними методологічними помилками чи непрямими доказами	Можуть бути резонними інші альтернативи; подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту та, ймовірно, змінять її
Дуже низькоякісні докази	Значна невизначеність в оцінці бажаних ефектів, шкоди та тяжкості; бажані ефекти можуть бути чи не бути пов'язані з небажаними; можуть бути тісно пов'язані	Докази для ≥ 1 значного результату з несистематичного клінічного спостереження чи дуже непрямі докази	Можуть бути резонними інші альтернативи; будь-яка оцінка ефекту для ≥ 1 значного результату є дуже сумнівною

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

2. Захворюваність та економічні наслідки

2.1. Наскільки поширеною є позалікарняна пневмонія в дітей у популяції та в лікарні?

Два нещодавні європейські дослідження свідчать про нижчу захворюваність на позалікарняну пневмонію серед дітей, госпіталізованих у Фінляндії, за даними попередніх публікацій з 1980-х років (табл. 3, 4) [2(Ib)].

Дані Норвезького проспективного популяційного дослідження за участю 278 дітей віком до 16 років, які перебували в лікарні м. Осло з пневмонією (підвищена температура тіла, клінічні ознаки та рентгенологічні ознаки інфільтрації легеневої тканини в попередньо здорових дітей) у період 2003–2005 рр., повідомляють про захворюваність 14,7 випадку на 10 000 населення серед дітей віком від 0 до 16 років, 32,8 — віком від 0 до 5 років, 42,1 — віком від 0 до 2 років [3(III)].

Британське проспективне популяційне дослідження, що включало дані 750 дітей, які зверталися до лікарні північної Англії (13 закладів) з пневмонією (діагностованою за клінічними ознаками та рентгенологічною картиною) у 2001–2002 рр., наводить подібні дані щодо показників захворюваності. Останні становили 14,4 випадку на рік на 10 000 населення серед дітей віком від 0 до 16 років, 33,8 — віком від 0 до 5 років. Рівні захворюваності серед дітей, госпіталізованих до лікарні, були меншими і становили 12,2 (11,3–13,2) серед дітей віком від 0 до 16 років і 28,7 (26,2–31,4) серед дітей віком від 0 до 5 років [4(II)].

Популяційне дослідження, проведене у період 1996–2000 рр. в Кілі (Німеччина), включало дані 514 дітей з тяжким перебігом пневмонії (клінічна оцінка плюс рентгенографія органів грудної порожнини в 96,1%), у т.ч. коморбідні стани (22,8%), і дітей, яким у Великій Британії встановлено діагноз бронхіоліту [5(II)].

Загальна захворюваність на 10 000 населення становила 30 випадків серед дітей віком від 0 до 16 років, 65,8 — віком від 0 до 5 років, 111,3 — віком від 0 до 1 року.

У серії ретроспективних когортних популяційних досліджень з того ж регіону Німеччини (Шлезвіг–Гольштейн), виконаних у 1999–2001 рр. шляхом опитування батьків у школі, частота діагнозу позалікарняної пневмонії, встановленого лікарями, дорівнювала 181,1 випадку на 10 000 населення серед дітей віком від 0 до 1 року, 150,5 — віком від 0 до 5 років [6(III)].

Подальші дані щодо захворюваності на пневмонію отримані в дослідженні PRI.DE (Paediatric Respiratory Infection in Germany) [7(II)]. Це проспективне когортне дослідження проведено для відображення даних німецької педіатричної популяції дітей віком від 0 до 3 років, включаючи дітей з інфекціями нижніх дихальних шляхів (у тому числі пневмонія, хрипи, бронхіт, бронхіоліт і круп), які отримували первинну або вторинну медичну допомогу в період 1999–2001 рр.

Таблиця 3

Кількість випадків на 10 000 населення

Країна	Захворювання	Визначення пневмонії	Вік, роки (Ді 95 %)				
			0–1	0–2	0–3	0–5	0–16
Популяційні дані: Норвегія	Позалікарняна пневмонія	Клініка, рентген		42,1 (32–52,3)		32,8 (26,8–38,8)	14,7 (12,2–17,1)
Велика Британія	Позалікарняна пневмонія	Клініка, рентген				33,8 (31,1–36,7)	14,4 (13,4–15,4)
Німеччина (PRI.DE)	Позалікарняна пневмонія	Клініка; включно з фоновою патологією			137		
Німеччина (Schleswig-Holstein)	Позалікарняна пневмонія	Клініка, на основі опитування батьків	181,1			150,1	
Статистика госпіталізацій. Велика Британія	Позалікарняна пневмонія	Клініка, рентген				28,7 (26,2–31,4)	12,2 (11,3–13,2)
Німеччина (Kiel)	Позалікарняна пневмонія та бронхіоліт	Клініка, рентген; включно з фоновою патологією	111,3			65,8	30
Німеччина (PRI.DE)	Позалікарняна пневмонія	Клініка; включно з фоновою патологією			107		
США	Позалікарняна пневмонія	Аналіз статистичних кодів; включно з фоновою патологією	129,6				

2386 дітей отримували лікування амбулаторно (2870 на 10 000 населення, 95% ДІ 2770–2970), клінічний діагноз пневмонії встановлено в 114 випадках (137 на 10 000 населення). Крім того, дослідження включало дані 2924 стаціонарних пацієнтів (294 на 10 000 населення, 95% ДІ 284–304), 1004 з яких встановлено клінічний діагноз пневмонії (101 випадок на 10 000 населення).

Частота випадків пневмонії, викликані всіма збудниками, та пневмококової пневмонії в дітей віком до 2 років і пневмококової пневмонії в дітей віком від 2 до 4 років зменшилася в США після впровадження протипневмококової вакцинації [8(III)]. У Великій Британії за 2006–2008 рр., після введення кон'югованої пневмококової вакцини (PCV7) до національного календаря щеплень, частота госпіталізації з приводу пневмонії в дітей скоротилася на 19% і досягла показника 10,79 на 10 000 населення [9(III)].

2.2. Чи відомий рівень патогенспецифічної захворюваності?

Як зазначено в розділі 3, визначення етіології пневмонії критично залежить від ретельності пошуку і застосовуваних методів. Останнім часом були спроби оцінити внесок пневмококової інфекції в захворюваність на пневмонію. Проаналізовано дані з розширеної системи спостереження за лабораторно підтвердженими випадками інвазивної пневмококової інфекції в Англії та Уельсі за 1996–2000 рр., у поєднанні з даними медичної лікарняної статистики кодів, пов'язаних із пневмонією або пневмококовою хворобою, а також із даними Щотижневих звітів спеціалістів Королівського коледжу лікарів загальної практики [7(II)].

Обчислено вікові показники захворюваності на різні нозології, спричинені інвазивною пневмококовою інфекцією (за винятком менінгіту), які в перерахунку на 10 000 населення коливалися від 59,7 серед немовлят віком до 1 місяця до 0,8 серед дітей віком від 10 до 14 років (табл. 4). Ці рівні нижчі за дані американської статистики госпіталізації з приводу станів, пов'язаних із пневмококовою пневмонією протягом періоду до впровадження протипневмококової вакцинації [9(III)].

2.3. Чи відомі фактори ризику?

Дані британської публікації [4(II)] свідчать про вищий рівень захворюваності серед хлопчиків у всіх вікових групах.

Вірогідність тяжкого перебігу пневмонії, за даними настанови 2002 р., значно вища серед дітей віком від 0 до 5 років (ВР=19,4; 95% ДІ 17,4–21,7) на 10 000 населення на рік) та серед дітей, народжених на 24–28-му тижні гестації (ВР=1,5, 95% ДІ 1,07–2,11), порівняно з народженими після 37 тижнів (ВР=4,02, 95% ДІ 1,16–13,85).

Стосовно рентгенологічної картини, то сегментарні ураження більш поширені серед дітей віком від 0 до 5 років (18,7 на 10 000), ніж лобарні (5,6 на 10 000) та прикореневі (7,2 на 10 000), тоді як серед дітей віком від 5 до 15 років частота сегментарних, лобарних і прикореневих змін становила 2,7 на 10 000, 0,9 на 10 000 і 0,5 на 10 000 відповідно. У цілому, лобарна пневмонія дорівнювала лише 17,6% усіх випадків.

Застосування інгібіторів шлункової кислотності пов'язане з підвищеним ризиком розвитку пневмонії в дорослих. В одній публікації припущено, що вони можуть асоціюватися з подібним ефектом і в дітей [10(III)].

2.3.1. Який вплив сезонності?

Відзначено виражену сезонність повідомлень про лабораторно підтвержені випадки інвазивної пневмококової інфекції та госпіталізації у зв'язку з підтвердженою пневмококовою інфекцією взимку. У грудні та січні реєструється в 3–5 разів вищий рівень захворюваності, ніж у серпні [11(III)]. Senstad та ін. також повідомляють про низький рівень госпіталізації з позалікарняною пневмонією влітку, а найвищий – у січні [3(III)]. Існує помітна сезонність циркуляції вірусних інфекцій, таких як РСВ, грип і парагрип 1+2 [11(III);12(III);13(II)] парагрип 3, які, однак, діагностуються протягом усього року [7(II)].

Таблиця 4

Захворюваність на 10 000 населення

Вікова група	Пневмококовий сепсис та пневмонія (Велика Британія)	ДІ	Пневмококова пневмонія (США)
>1 міс.	59,7	50,8–64,8	
1–11 міс.	23,4	21,7–25,2	
0–2 роки			26,2
1–4 роки	9,9	9,4–10,4	
2–4 роки			27,2
5–9 років	1,8	1,6–2	
5–17 років			3,5
10–14 років	0,8	0,7–1	

Мікоплазменна інфекція викликає групові спалахи, але не має вираженої сезонності.

Коментар робочої групи. В Україні немає відповідної статистичної звітності та відповідно систематичного аналізу зареєстрованих випадків.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

2.4. Які економічні наслідки позалікарняної пневмонії в дітей?

У ряді недавніх досліджень розглянуто економічні наслідки позалікарняної пневмонії.

Італійське дослідження за участю 99 дітей, госпіталізованих із пневмонією в 1999 р. [12(III)], наводить розрахунки витрат на стаціонарне ведення таких пацієнтів. Середня вартість лікування одного пацієнта становила €1435 (£1289), зростаючи до €2553 (£2294) у тих, хто отримував лише внутрішньовенні антибіотики. Витрати вдалося зменшити до €1218 (£1094) у дітей, яких перевели на пероральне застосування препаратів через 24–48 год лікування, і до €1066 (£958) у дітей, яких лікували винятково пероральними антибіотиками від початку.

У дослідженні PRIDE наведено економічний ефект стосовно немовлят та дітей віком до 36 місяців з інфекцією нижніх дихальних шляхів [13(II)]. Проаналізовано 1329 випадків, які вели амбулаторно, і 2039 випадків, які потребували госпіталізації. Прямі медичні витрати при пневмонії становили €85 (£76) на кожний випадок захворювання за амбулаторного ведення і €2306 (£2072) за стаціонарного лікування. Батьківські витрати додатково дорівнювали €53 (£47) за амбулаторного ведення та €118 (£106) за госпіталізації. В Ізраїльському дослідженні, що стосувалося непрямих сімейних витрат на дитину з позалікарняною пневмонією (пропущені робочі дні, витрати на дорогу до закладу первинної/вторинної допомоги), вони становили 976 ізраїльських шекелів (£161) для госпіталізованих пацієнтів та 747 ізраїльських шекелів (£123) для тих, хто отримував лікування у відділеннях невідкладної допомоги, 448 ізраїльських шекелів (£73) для тих, хто спостерігався в закладах первинної допомоги [14(III)]. за стаціонарного лікування. Батьківські витрати додатково дорівнювали €53 (£47) за амбулаторного ведення та 118 (£106) за госпіталізації. В Ізраїльському дослідженні, що стосувалося непрямих сімейних витрат на дитину з позалікарняною пневмонією (пропущені робочі дні, витрати на дорогу до закладу первинної/вторинної допомоги), вони становили 976 ізраїльських шекелів (£161) для госпіталізованих пацієнтів та 747 ізраїльських шекелів (£123) для тих, хто отримував лікування у відділеннях невідкладної допомоги, 448 ізраїльських шекелів (£73) для тих, хто спостерігався в закладах первинної допомоги [14(III)].

Дані про використання ресурсів регулярно отримували на півночі Англії в дослідженні 2001–2002 рр. [J Clark, особисте спілкування, 2009 (IVb)]. У дослідження включено витрати на попередні візити до сімейного лікаря, антибіотики, призначені амбулаторно та в лікарні, а також перебування в стаціонарі, у т.ч. на будь-яку інтенсивну терапію. Застосовано стандартні дані Національної служби здоров'я про вартість ліків, підвищену відповідно до рівня 2005–2006 рр. Середня вартість лікування на одного госпіталізованого пацієнта (n=636) становила £2857. Витрати на пацієнта з тяжкою пневмонією дорівнювали £3513 (середня тривалість госпіталізації – 5,5 доби), знижуючись при середньотяжкому перебігу до £2325 (середня тривалість госпіталізації – 4,7 доби) і до £909 у легких випадках (перебування в лікарні – у середньому 1,7 доби). Витрати на стаціонарне лікування (крім лікування у відділеннях інтенсивної терапії) становили 70% загальної суми збитків, ще 25% припало на інтенсивну терапію. Розрахунок витрат також проведено в рандомізованому контрольованому порівняльному дослідженні PIVOT, яке показало терапевтичну еквівалентність перорального амоксициліну та внутрішньовенного бензилпеніциліну в госпіталізованих дітей [15(III)]. Середні витрати на лікування становили £1410 для внутрішньовенного шляху введення антибіотиків та £937 для перорального, що довело економію коштів від £473 до £518 на дитину за умови застосування перорального амоксициліну.

Отже, у Великій Британії потенційні загальні річні прямі медичні витрати на стаціонарне лікування дітей з пневмонією у віці від 0 до 16 років дорівнюють £12–18000 на 10 000. За даними Управління національної статистики (2007), населення Великої Британії віком від 0 до 16 років складає 11509 млн людей. Таким чином, £13–20 млн у рік витрачається на стаціонарне лікування дітей з позалікарняною пневмонією. Крім того, існують прямі витрати сімей та непрямі економічні наслідки для економіки від пропущеного батьками робочого часу.

Доказова база

Рівень захворюваності в Європі на позалікарняну пневмонію, визначену як підвищення температури тіла за рентгенологічної картини інфільтрації легеневої тканини в попередньо здорової дитини, становить приблизно 33 на 10 000 серед дітей віком від 0 до 5 років і 14,5 на 10 000 серед дітей віком від 0 до 16 років (Ib).

Частота захворювання у хлопчиків вища у всіх вікових групах. Діти від 0 до 5 років і ті, хто народився між 24 і 28-м тижнями гестації, мають вищу частоту тяжкого перебігу захворювання (III).

3. Етіологія

Дослідження етіології позалікарняної пневмонії ускладнюється низькою інформативністю посівів крові [16(II);17(Ib);18(II);19(II);20(II)], труднощами в адекватному заборі проб харкотини і небажанням виконувати в дітей забір матеріалу шляхом бронхоальвеолярного лаважу.

Інші фактори, що також обмежують можливість екстраполювати результати опублікованих досліджень для інших груп, — це пора року, в яку проведено дослідження; вікова група; оточення; чи були діти госпіталізовані та місцеві критерії госпіталізації, а також чи дослідження проводилося в період епідемії, спричиненої певним збудником. Така можливість ще більш ускладнюється тим, що зростає кількість досліджень із застосуванням специфічних серологічних чи ПЛР-методик діагностики, в яких вибірка є відносно малою. Однак за останні 10 років значно розвинулися методи ПЛР, застосовувані для вірусологічного дослідження назофарингеальних аспіратів або мазків, що збільшило ідентифікацію респіраторних вірусів, а також для дослідження крові, що збільшило виявлення пневмококу [21(II);22(Ib)].

3.1. Які причини позалікарняної пневмонії?

Дослідження специфічних збудників у розвинених країнах узагальнено в таблиці 5. Ці дослідження проспективні, пневмонія була позалікарняною, діагностичні критерії включали клінічні ознаки, характерні для пневмонії, у поєднанні з рентгенологічною картиною. Усі наведені свідчення віднесено до рівнів доказовості Ib або II (зазначено). Відсоток у стовпцях вказано від усіх випадків позалікарняної пневмонії, в яких виявлено цей організм. У разі виявлення як вірусних, так і бактеріальних ізолятів, етіологію класифіковано як змішану і такі випадки наведено окремою колонкою. У деяких дослідженнях не вдалося визначити, чи пневмонія викликана моноінфекцією або мала змішану етіологію (зазначено). Бактеріальні ізоляти не враховувалися, якщо їх виділено з мокротиння або верхніх дихальних шляхів за відсутності інших доказів, наприклад, збільшення концентрації антитіл.

Пошук поновлено з моменту публікації попередніх рекомендацій. У дослідженнях охоплено період 2000–2010 рр. Хоча є декілька публікацій з Європи, лише дві з них стосуються британської популяції. Більшість публікацій присвячені дослідженню специфічних патогенів — вірусів або мікоплазм/хламідій — і лише кілька досліджень мали на меті більш широкий етіологічний пошук. В останніх дослідженнях, починаючи з 2000 р., підвищилася частота ідентифікації збудника, патогенні мікроорганізми виявлено в 65–86% випадків [26(II);28(Ib);32(Ib);29(Ib)]. Також очевидно, що значна кількість випадків позалікарняної пневмонії являє собою змішану інфекцію. Найбільш поглиблені дослідження виявили змішану вірусно-бактеріальну інфекцію в 23–33% випадків [17(Ib);28(Ib);29(Ib)].

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

У деяких дослідженнях позалікарняну пневмонію вірусної етіології виявлено майже у 80% дітей віком до 2 років; навпаки, у дослідженнях дітей старшого віку (10–16 років), які мали як клінічні, так і рентгенологічні ознаки пневмонії, зафіксовано значно нижчий відсоток вірусних збудників [15,16,18,20]. Серед вірусних патогенів у дітей до 2 років найчастіше (до 40% ідентифікованих патогенів) виявлено РСВ, але у старших дітей з позалікарняною пневмонією його ідентифіковано рідше.

Таблиця 5

Проспективні дослідження специфічних збудників пневмонії у розвинених країнах

Дослідження і рівень доказовості	Вік	Рік і країна	Діагностика	Усього випадків (n)	Вірусні (n)	Бактеріальні, % (n)	Мікоплазма, % (n)	Хламідії, % (n)	Змішані, % (n)	Усього діагностовано, % (n)
Wolf 23 [Ib]	<5 років	ВНД	NPA hMPV PCR; NPIA	1296	RSV 23,1 hMPV 8,3 Adeno 3,4 Infl A 2,9 PIV 2,9					
Cilla 24 [Ib]	1–35 міс.	2004–2006, Іспанія, Госп.+Амб.	NPIA+PCR, BC, серологія, Вінах плевральної рідини	338	67 (18 вірусних ко-інфекцій) RSV 19,8 HboV 14,2 RV 13,6 hMPV 11,5 Corona 6,5	Spn 2,1 (7)	1,8 (6)	*	невідомо	невідомо
Haman 25 [II]	0–19 років	2005–2006, Японія	NPA PCR	1700	27,9 (2,1% поєднання кількох вірусів)	#	14,8 (251)	1,4 (24)	15,2	невідомо #
Don 26 [II]	0,3–16 років	2001–2002, Італія, Амб.+Госп.	Серологічні (вірусна і бактеріальна)	101	42 (3 подвійна інфекція) RSV 17 PIV 12 Infl 9 hMPV 5	44 Spn18 HI 3 Mcat 1	26,7 (27) <2 p.:1 2–5 p.:8 >5 p.:18 p<0,0001	7,9 (8)	20	65 (66)
Lin 27 [III]	3 міс.–18 років	2001–2002, Тайвань, Амб.	NPIA, NPVC; hMPV PCR; BC; Spn ag в сечі; серологія MP+CP	116	38,8 (45) RSV 28,9 Adeno 28,9 hMPV 13,3 Infl 13,3	#	37,9 (44)	4,3 (5)	невідомо	невідомо #
Michelow 28 [Ib]	6 тиж.–18 років	1999–2000, США, Госп.	NPIA, NPVC; Spn BPCR; BC; серологія вірусна, Spn, MP, CP	154	45 (65) RSV 13 Infl 22 PIV 13 Adeno 7	60 (93) Spn 44 (68) GAS 1 (2) SA 1 (2)	14 (21)	9 (14)	23	79 (122)
Macherel 29 [Ib]	2 міс.–5 років	2003–2005, Швейцарія, Госп.	NPIA+PCR; Spn BPCR; BC; серологія вірусна, Spn, MP, CP	99	67 RV 20h MPV 13 RSV 13 Infl 14 Parafllu 13 Adeno 7 Corona 7	53 (52) Spn 46 (45) GAS 1 (1)	11	7	33 (33)	86 (85)
Drummond 30 [II]	0–16 років	1996–1998, Велика Британія, Госп.	NPIA; NPVC; серологія вірусна, Spn, MP, CP; Spn ag сечі	136	37 (50) RSV 25 Infl A 5 CMV 3 Adeno 1,4	12,5 (17) GAS 7 (9) Spn 4 (5)	2 (3)		11 (15)	51 (70)
Laundy 31 [II]	0–5 років	2001–2002, Велика Британія, Амб.+Госп.	NPIA+PCR; BC; вірусологічна діагностика	51	43 (22) RSV 18 (9) Infl A 16 (8) Adeno 6 (3) PIV 6 (3)	12 (6) Spn 6	4 (2)	невідомо	невідомо	49 (25)
Tsolia 32 [Ib]	5–14 років	2004, Греція, Госп.	NPA PCR; серологія MP, CP, Spn, HI, Mcat	75	65 (49) RV 45 (34) Adeno 12 (9) PIV 8 (6) Infl 7 (5) RSV 3 (2)	40 (30) Spn 7 (5)	35 (26)	3 (2)	28 (21)	77 (58)

Примітки: * – не проведено серологічних тестів для *Chlamydia pneumoniae*; # – усі бактеріальні випадки, виявлені NPA ПЛР, тому складно відрізнити, чи цей мікроорганізм є збудником інфекції. Adeno – аденовірус; ag – антиген; BC, blood culture – посів крові; BPCR, blood PCR – ПЛР крові; Corona – коронавірус; CP – *Chlamydia pneumoniae*; ВНД – відділ невідкладної допомоги; GAS – стрептокок групи А; HboV – бокавірус людини; HI – *Haemophilus influenzae*; hMPV, метанемовірус людини; Infl – вірус грипу А і В; Госп. – стаціонарне лікування; Mcat – *Moraxella catarrhalis*; MP – мікоплазма; NPA PCR, nasopharyngeal PCR – назофарингеальна ПЛР; NPIA, nasopharyngeal immunoassay – назофарингеальний імунологічний аналіз; NPVC, nasopharyngeal viral culture – виділення вірусу з носоглоткового слизу; Амб. – амбулаторне лікування; PIV – вірус парагрипу 1–3; PC, pharyngeal culture – посів слизу з глотки; RSV – респіраторно-синцитіальний вірус; RV, риновірус; Spn – *Streptococcus pneumoniae*.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

Виявлено декілька нових вірусів, часто асоційованих із пневмонією. Метапневмовірус людини ідентифіковано в 8–11,9% випадків [24(Ib);33(Ib);34(Ib);35(Ib)], а бокавірус людини нещодавно виділено в 4,5% у Таїланді [36(Ib)], 14,2% в Іспанії [24(Ib)] і 15,2% у Кореї [33(Ib)]. Коронавірус ідентифіковано в 1,5% [33(Ib)] – 6,5% випадків [29(Ib);24(Ib)]. Загалом, віруси асоціюються з позалікарняною пневмонією у дітей в 30–67% випадків і частіше виявляються у дітей першого року життя, ніж у дітей від 2 років (77% проти 59%) [28(Ib);24(Ib)].

3.1.2. Які бактерії пов'язані з позалікарняною пневмонією?

Визначення частки позалікарняної пневмонії, викликаной бактеріями, ускладнене. Найпоширенішим бактеріальним збудником вважається *Streptococcus pneumoniae*, який рідко виділяється за допомогою посівів крові. У цілому, посиви крові або плевральної рідини при позалікарняній пневмонії дають ріст *Streptococcus pneumoniae* в 4–10% випадків [16(II);17(Ib);18(II);19(II);20(II);24(II);37(II)]. Цей мікроорганізм часто виділяється в посівах слизу з верхніх дихальних шляхів, але для цих органів він є коменсалом. Огляд досліджень змивів із нижніх дихальних шляхів показує, що *Streptococcus pneumoniae* вдалося виділити в 39% випадків [38(III)]. Нещодавнє дослідження з Фінляндії за участю 34 дітей свідчить про виділення *Streptococcus pneumoniae* шляхом посіву або ПЛР з аспірату з нижніх дихальних шляхів у 90% випадків [39(II)]. Все частіше використовується ПЛР на основі пневмолізіну та підтверджується її достовірність [21(II);22(Ib)]. Дослідження, що включали цей метод діагностики в дітей, не імунізованих кон'югованою пневмококовою вакциною, виявили *Streptococcus pneumoniae* в приблизно 44% випадків [28(Ib)], часто як копатоген із вірусами або іншими бактеріями. Питома вага позалікарняної пневмонії, викликаной *Streptococcus pneumoniae* збільшується до 41% у разі застосування серологічних методів діагностики [29(Ib)]. Важливими є змішані пневмококово-вірусні інфекції, що виявляються в 62% пневмококових пневмоній [29(Ib)].

Важливо також розрізняти серотипи пневмококів, так, серотипи 14, 6B, 19F і 23F частіше викликають інвазивну пневмококову інфекцію, а серотип 1 асоціюється з емпіємою. Найпоширенішими ізолятами при інвазивній пневмококовій інфекції з часів впровадження кон'югованої пневмококової вакцини в Європі, включаючи Велику Британію, є серотипи 1, 19A, 3, 6A та 7F [40(Ib)]. Немає даних про найпоширеніші серотипи, що зустрічаються при пневмоніях у Великій Британії, хоча серотип 1 найчастіше асоційований з емпіємою [41(Ib)]. Останні дані з Італії після впровадження кон'югованої пневмококової вакцини (PCV7) показують, що найчастіше при бактеріємичній пневмонії виділяються серотипи 1 і 19A [22(Ib)]. Обидва серотипи входять до кон'югованої пневмококової вакцини PCV13, що застосовується для щеплення дітей у Великій Британії з 2010 р.

З введенням кон'югованих пневмококових вакцин докази їх ефективності у профілактиці пневмонії можуть опосередковано свідчити про частку пневмоній, викликаних *Streptococcus pneumoniae*. У дітей віком до 2 років всі публікації свідчать про зменшення рентгенологічно підтвердженої пневмонії на 23% на Філіппінах (де застосовується PCV11) [42(Ib)], на 37% у Гамбії (де застосовується PCV9) [43(Ib)] і на 23,4% в Каліфорнії (де застосовується PCV7) [44(Ib)].

Ефект найяскравіше спостерігається протягом першого року, проявляючись зменшенням рентгенологічно підтвердженої пневмонії на 32,2%, а протягом перших 2 років – на 23,4% [44(Ib)]. Нещодавнє дослідження PCV11 показує, що в дітей першого року життя частота радіологічно підтверджених пневмоній знизилася на 34%, а в дітей віком 12–23 місяці – лише на 2,7% [42(Ib)]. У дітей віком від 2 років частота знизилася лише на 9,1% [44(Ib)]. Кокрейнівський систематичний огляд виявив у дітей віком до 2 років ефективність кон'югованої вакцини PCV11 щодо зниження рентгенологічно підтверджених пневмоній на рівні 27%, а щодо клінічно діагностованих пневмоній – на рівні 6% [45(Ia)].

Впровадження в низці країн вакцинації PCV7 різко знизило рівень захворюваності на позалікарняну пневмонію, викликану відповідними серотипами, але постійне заміщення циркулюючих серотипів (тобто природний відбір серотипів пневмококів) не представленими у вакцині було очевидним у Великій Британії до 2010 р., тому загальна захворюваність на позалікарняну пневмонію, зумовлену всіма серотипами, знову зростає до рівнів, зафіксованих до впровадження PCV7 (<http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/1203008863939/>). Очікується, що ця тенденція зміниться з впровадженням PCV13 (http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892).

Інші бактеріальні збудники, очевидно, рідше викликають позалікарняну пневмонію. Стрептококова інфекція групи А має важливе значення в контексті тяжкості перебігу, оскільки за її наявності імовірним є прогресування захворювання з потребою в госпіталізації до педіатричного відділення інтенсивної терапії або розвитком емпієми [30(II);46(III)]. У разі прицільного пошуку цей збудник можна ідентифікувати в 1% [28(Ib);29(Ib)] – 7% випадків [30(II)]. Така інфекція, як і *Staphylococcus aureus*, найчастіше пов'язана з пневмонією, що ускладнена емпіємою [8(Ib)].

Staphylococcus aureus також пов'язаний зі збільшенням смертності від грипу. Останні публікації з США свідчать про підвищення рівня смертності від грипу та *Staphylococcus aureus* в 5 разів серед дітей за період 2004–2007 рр. [47(Ib)].

Claesson та ін. [48(II)] оцінювали реакції антитіл на некапсульований *Haemophilus influenzae*, який виділено з носоглотки як єдиного збудника у 43 із 336 дітей. Значне підвищення IgG чи IgM виявлено у 16 дітей (5% усіх випадків позалікарняної пневмонії). У цьому ж дослідженні у 3% дітей також значно зросли титри антитіл до *Moraxella catarrhalis*, яка, імовірно, теж є нетиповим збудником позалікарняної пневмонії в дітей [49(II)]. Ці дані підтверджено в іншому дослідженні Korppi та ін. [50(II)], в якому сероконверсію до *Moraxella catarrhalis* зафіксовано лише у 1,5% випадків позалікарняної пневмонії.

3.1.3. Яке значення атипичних мікроорганізмів?

В етіологічних дослідженнях *Mycoplasma pneumoniae* раніше становила 4–39% ізолятів [51]. У дослідженнях після 2000 р., в яких проведено специфічну діагностику *Mycoplasma pneumoniae* у госпіталізованих дітей, показано постійну частоту виявлення цього мікроорганізму в 27–36% випадків (табл. 6) [52–56].

Публікації, в яких застосовано специфічну діагностику *Chlamydia pneumoniae*, свідчать, що остання є імовірним збудником в 5–14% випадків, а одне дослідження з США надає дані щодо 27% випадків [57(II)]. Такі тенденції потребують детального аналізу з огляду на те, що, можливо, діти з мікоплазменною (або хламідійною) пневмонією більше представлені в стаціонарах, через невдачу амбулаторної антибіотикотерапії препаратами пеніцилінового ряду, або більше представлені серед групи амбулаторно лікованих пацієнтів, через меншу тяжкість перебігу захворювання, і, таким чином, меншу імовірність госпіталізації.

Описано також нові бактерії. Хламідієподібний мікроорганізм *Simkania negevensis* часто виявляється за допомогою ПЛР у пробах із дихальних шляхів, хоча дослідження антитіл показують, що він рідко стає етіологічним чинником пневмонії [58(III)];59(III)].

Таблиця 6

Етіологічні дослідження, присвячені атипичним мікроорганізмам

Дослідження та рівень доказовості	Вік	Рік і країна	Усього випадків	Усього випадків	Мікоплазма, % (n)	Хламідія, % (n)	Змішані, % (n)
Kurz [52(II)]	2 міс.–18 років	2006–2007, Австрія, Госп.	Бактеріологічне дослідження назофарингеального мазка PCR. Серологія	112		6,7 (4 з 60 досліджуваних)	
Principi [53(Ib)]	2–14 років	1998–1999, Італія, Госп.	Серологія NPA PCR	418	35,8 (150)	11 (46)	6 (26)
Baer [54(II)]	1–18 років	1999–2000, Швейцарія, Госп.	Серологія NPA PCR	50	32 (16) 1–3 роки: 22% >3–7 років: 35% >7 років: 40%	8 (4)	6 (3)
Somer [55(II)]	2 міс.–15 років	1996–1998, Туреччина, Госп.	Серологія	140	27 (38)	5 (7)	?0
Korppi [56(II)]	<15 років	1981–1982, Фінляндія, Госп.+Амб.	Серологія (оновлено з попередньої публікації)	201	30 (61) 0–4 роки: 9% 5–9 років: 40% 10–14 років: 67%	14 (29) 6% 13% 35%	5 (10)

Примітки: Госп. – госпіталізовані; Амб. – амбулаторні; NPA PCR (nasopharyngeal PCR) – назофарингеальна ПЛР, PCR – ПЛР.

3.2. Чи відрізняється етіологія залежно від вікових груп?

Можливі декілька узагальнень щодо віку. З удосконаленням діагностичних тестів, включаючи серологічні методи та ПЛР, докази специфічної етіології частіше зустрічаються в молодших дітей [26(II);28(Ib);24(Ib)]. Michelow та ін. [28(Ib)] виявили збудник у 92% дітей віком до 6 місяців і лише в 75% випадків у дітей віком від 5 років. Хоча вірусні інфекції (особливо РСВ) частіше зустрічаються в молодших дітей [2(II);16(II);17(II);19(II);24(II);60(II)], бактерії також виділяються в дітей віком до 2 років із частотою до 50%, у половині випадків — в асоціації з вірусом [28(Ib)]. Однак бактерії частіше ідентифікуються зі збільшенням віку дитини [28(Ib)], отже, з віком змішані інфекції зустрічаються рідше [26(II);61(II)]. Апробаційні дослідження вакцини свідчать, що третина дітей раннього віку з характерними радіологічними змінами хворіє саме на пневмококову пневмонію [45(Ia)] з серологічним підтвердженням пневмококової етіології, принаймні у 20% хворих всіх вікових груп [26(II)]. Це має вплив на підбирання антибіотиків.

Хламідії та мікоплазми частіше виявляються в дітей старшого віку [16(II);19(II);26(II);52(II);54(II);60(II);62(II);63(II);64(II)].

Проте Block та ін. [57(II)] стверджують, що *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* виявляються з подібною частотою у всіх вікових групах від 3 до 12 років. Виявлено високу частоту випадків *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* у дітей віком від 3 до 4 років — по 23%. Нещодавні дослідження це підтверджують, зокрема, Ваг повідомляє про 22% виявлення *Mycoplasma pneumoniae* у дітей віком 1–3 роки [54(II)]. Це породжує питання про належне лікування пневмонії в цьому віці, хоча маленькі діти можуть мати м'якший перебіг інфекції, викликаной *Mycoplasma pneumoniae* [65(IVb)], і в багатьох випадках одужують без специфічної антибіотикотерапії [66(II)].

Доказова інформація:

Chlamydia pneumoniae є найчастішим збудником пневмонії бактеріальної етіології в дитячому віці (Ib).

Chlamydia pneumoniae викликає близько третини рентгенологічно підтверджених пневмоній у дітей віком до 2 років (Ia).

Введення РСВ7 значно знизило рівень захворюваності на позалікарняну пневмонію, викликану відповідними серотипами, у Великій Британії, але спостерігається постійне заміщення циркулюючих серотипів (II).

Пневмонія, викликана стрептококами групи А і *Staphylococcus aureus* з більшою імовірністю, ніж пневмонія пневмококової етіології, потребуватиме госпіталізації до педіатричного відділення інтенсивної терапії або ускладниться емпіємою (III).

Загалом, віруси становлять 30–67% випадків позалікарняної пневмонії у дітей. Вірусна етіологія частіше зустрічається в дітей першого року життя, ніж у дітей від 2 років (II).

Одна третина випадків позалікарняної пневмонії (8–40%) представлена змішаною інфекцією (II).

Мікоплазма не є рідкістю у дітей віком від 1 до 5 років (II).

Вік — хороший предиктор вірогідних збудників:

до 50% випадків позалікарняної пневмонії в дітей молодшого віку має лише вірусну природу;

у старших дітей, коли виявляють бактеріальний агент, найчастіше це *Streptococcus pneumoniae*, наступними за частотою збудниками є *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* (II).

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Коментар робочої групи: таблиця 7 відображає спектр збудників позалікарняної пневмонії в Австралії в дітей різного віку.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

4. Клінічні характеристики

4.1. Які клінічні прояви в дітей з позалікарняною пневмонією?

У дітей з позалікарняною пневмонією спостерігаються лихоманка, тахіпное, задишка або утруднене дихання, кашель, хрипи або біль у грудній клітці. Можливий біль у животі і/або блювання, головний біль. Про пневмонію не свідчать генералізовані хрипи в дітей з інфекцією верхніх дихальних шляхів і помірним підвищенням температури.

Клінічні особливості позалікарняної пневмонії варіюють із віком дитини. Критерії діагностики за клінічними ознаками і симптомами зазвичай не дуже специфічні. Ранні дослідження з діагностики проводилися переважно в країнах, що розвиваються, аби допомогти немедичним працівникам визначити потребу в антибіотикотерапії або необхідність звернення до лікарні в регіонах, де немає доступу до радіологічних досліджень. Результати різних досліджень пневмонії часто складно узагальнити, оскільки клінічні критерії діагностики можуть широко варіювати.

Clark та ін. [20(II)] нещодавно опублікували дослідження за участю 711 дітей, які перебували на лікуванні в стаціонарах північного сходу Англії, з анамнезом або клінічними ознаками інфекції нижніх дихальних шляхів. Залучалися лише діти, консультовані лікарем-педіатром із рентгенологічно підтвердженою пневмонією.

Це дослідження підтвердило важливість частоти дихання як цінної ознаки, що корелює з рівнем сатурації ($r=-28$, $p<0,001$), а також попередні висновки. У дітей першого року життя частота дихання 70/хв мала чутливість 63% і специфічність 89% щодо визначення гіпоксемії [68(II)]. Раніше Palafox та ін. [69(II)] виявили, що в дітей віком до 5 років тахіпноє, за визначенням ВООЗ (тобто частота дихальних рухів >60 /хв для дітей віком до 2 місяців, >50 /хв — віком від 2 до 12 місяців, >40 /хв — віком від 12 місяців), має найвищу чутливість (74%) і специфічність (67%) для діагностики рентгенологічно підтвердженої пневмонії. Цікаво, що частота дихання була менш чутливою та менш специфічною ознакою протягом перших 3 днів хвороби. Частота дихання також була значно вищою в пацієнтів із задишкою або утрудненим диханням ($p<0,001$). Значне зниження сатурації артеріальної крові виявлено в дітей різного віку з дихальною недостатністю. Частота дихання має певну діагностичну цінність, але задишка корелює з імовірністю пневмонії.

Слід зазначити, що тривала лихоманка при грипі має викликати настороженість щодо пневмонії через вторинну бактеріальну інфекцію [70(II)].

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Критерії «жовтої зони» Педіатричного стандарту оцінки тяжкості стану (ПСОТС) визначають тахіпноє, як:

- ЧДД >65 у новонароджених до 3 місяців;
- ЧДД >55 у дітей віком від 3 до 12 місяців;
- ЧДД >50 у дітей віком від 1 до 5 років;
- ЧДД >35 у дітей віком від 5 до 12 років;
- ЧДД >30 у дітей віком від 12 років.

Тахіпноє є найчутливішою ознакою для відбору дітей з рентгенологічно підтвердженою пневмонією [3]. За відсутності тахіпноє діагноз пневмонії є дуже сумнівним.

Таблиця 7

Патогени за віком. Адаптовано з Ostapchuk, Roberts & Haddy, 2004 and Therapeutic Guidelines, 2010 (с. 232)

Вік	Поширені бактеріальні патогени	Поширені віруси	Менш поширені бактеріальні патогени	Менш поширені віруси
<1 тижня	<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B streptococcus) <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>		<i>Staphylococcus aureus</i> Group D Streptococci <i>Haemophilus (H) influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Herpes simplex virus</i> <i>Cytomegalovirus</i> Influenza Enterovirus Adenovirus
1 тиж. — 3 міс.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Respiratory syncytial virus Adenovirus Influenza virus Parainfluenza virus 1, 2, 3 Інші	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type B	<i>Cytomegalovirus</i>
4 міс. — 5 років	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Influenza Respiratory syncytial virus Parainfluenza Metapneumovirus Інші	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> B <i>Moraxella catarrhalis</i> Q fever (<i>Coxiella burnetii</i>)	<i>Varicella-zoster virus</i>
6 років — дорослі	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (non-typeable)	Influenza Adenovirus Інші	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (group A) Q fever (<i>Coxiella burnetii</i>)	Adenovirus Epstein—Barr virus Respiratory syncytial virus Parainfluenza Varicella—zoster virus

У дітей віком від 1 місяця типовим симптомом є кашель. Більш старші діти можуть скаржитися на біль, пов'язаний з плевритом. [4].

Лихоманка є типовим симптомом, але не завжди може бути на момент огляду. Лихоманка без кашлю і дихальної недостатності також може бути проявом пневмонії [5].

Часто спостерігається відмова від їжі і блювання, а також часте випорожнення або діарея.

Деякі групи пацієнтів мають вищий ризик розвитку пневмонії. Це — хворі, які страждають на муковісцидоз, бронхоектатичну хворобу, з імунодефіцитом, а також зі станами, пов'язаними з повторними епізодами аспірації. Слід уважно обстежувати пацієнтів з рецидивними легеневиими інфекціями без відомих хронічних фононих захворювань.

Необхідно також дізнатися вакцинальний анамнез, інформацію щодо недавніх подорожей за кордон і застосування антибіотиків. Ці фактори можуть допомогти встановити імовірний збудник та підібрати антибіотик.

Огляд. Вітальні показники відхиляються від норми пропорційно тяжкості захворювання: збільшена частота дихальних рухів, підвищена частота серцевих скорочень або низька сатурація. Часто наявна лихоманка. Дитина також може бути блідою, можлива пітливість і сухість слизових оболонок. Якщо пневмонія не дуже тяжка і/або дитина не є глибоко зневодненою, артеріальний тиск залишається в нормі. Погане капілярне наповнення та сопор характерні для дітей в стані шоку.

На момент обстеження спостерігається участь допоміжної мускулатури в акті дихання, про що свідчать посіпування трахеї, втягування субкостальних ділянок і межреберних проміжків. У немовлят можливі роздування крил носа, хрипіння, епізоди апное, хитання головою в такт дихання.

При аускультатії не завжди вислуховуються локальні дрібнопухирчасті вологі хрипи [4]. Вони не є ані чутливою, ані специфічною ознакою пневмонії [6]. Рідше вислуховуються бронхіальне дихання, шум тертя плеври або сухі хрипи. Ослаблене дихання шумів і притуплення при перкусії можливі за появи плеврального випоту та емпієми.

Пізні та серйозні ознаки — виражена дихальна недостатність, ціаноз, гіпотензія і порушення свідомості.

Коментар робочої групи. Педіатричний стандарт оцінки тяжкості стану (PСОТС) — спеціально розроблений в Австралії стандарт оцінки тяжкості стану пацієнта відповідно до критеріїв ABCDE із рекомендаціями щодо надання медичної допомоги. Оціночні форми розроблено для 5 вікових груп: до 3 місяців, 3–12 місяців, 1–4 роки, 5–11 років, від 12 років. Їх можна знайти за відповідними посиланнями: https://www.slhd.nsw.gov.au/btf/pdfs/charts/SPOC/POC_U3M.pdf, https://www.slhd.nsw.gov.au/btf/pdfs/charts/SPOC/POC_3-12M.pdf, https://www.slhd.nsw.gov.au/btf/pdfs/charts/SPOC/POC_4y.pdf, https://www.slhd.nsw.gov.au/btf/pdfs/charts/SPOC/POC_11y.pdf, https://www.slhd.nsw.gov.au/btf/pdfs/charts/SPOC/POC_12y.pdf (копія з екрана від 25.01.2018).

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

4.2. Чи є кореляція між клінічними ознаками та рентгенологічними змінами при пневмонії?

У попередніх дослідженнях серед немовлят втягування груднини і/або частота дихання >50/хв показує позитивну прогностичну цінність 45% та негативну — 83% для рентгенологічної картини інфільтрації легеневої тканини [71(II)]. У дітей віком від 3 років тахіпное і втягування міжреберних проміжків чи груднини не є чутливими ознаками. Пневмонія в дітей може перебігати з частотою дихання <40/хв [72(II)]. Повідомляється, що крепітація та бронхіальне дихання мають чутливість 75% і специфічність 57% [68(II)].

За результатами проспективного дослідження за участю 510 дітей віком 2–59 місяців, які перебували у відділенні невідкладної допомоги, виявлено такі клінічні ознаки, що значно корелювали з рентгенологічною картиною інфільтрації легеневої тканини:

вік >12 місяців (корегований ВР=1,4; 95% ДІ від 1,1 до 1,9);

частота дихання \geq 50/хв (корегований ВР=3,5; 95% ДІ від 1,6 до 7,5);

сатурація \leq 96% (корегований ВР=4,6; 95% ДІ від 2,3 до 9,2);

для дітей віком <12 місяців — роздування крил носа (корегований ВР=2,2; 95% ДІ від 1,2 до 4,0) [73(Ib)].

Слід зазначити, що ці особливості також можливі в дітей з хрипами при вірусній етіології інфекції, у яких рентгенологічні зміни не відповідають пневмонії.

4.3. Чи допомагають клінічні ознаки диференціювати вірусні, бактеріальні й атипові пневмонії?

Знайдено багато досліджень, значною мірою ретроспективних, і одне невелике проспективне дослідження, які присвячені пошуку клінічних особливостей, що можуть допомогти обрати варіант лікування. Ці дослідження підтвердили попередні дані щодо неможливості достовірно диференціювати етіологію пневмонії за клінічними (або радіологічними) ознаками [74(II);75(II);76(IVb);77(III)]. У 8,2–23% випадків це додатково ускладнюється змішаною природою інфекції [28(Ib)].

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Вірусна або бактеріальна пневмонія

Вірусні інфекції нижніх відділів дихальних шляхів частіше зустрічаються в немовлят та дітей раннього віку і зазвичай мають легкий перебіг. Прояви вірусної пневмонії можуть бути більш неоднозначними. Найвні двобічні аускультативні ознаки. Можливі ринорея, біль у горлі, артралгія або висипання. Лихоманка може бути невираженою або відсутньою [4]. Вірусним інфекціям нижніх дихальних шляхів часто передують ринорея і закладеність носа.

При вірусній пневмонії температура, як правило, не досягає таких високих значень, як при бактеріальній. Дослідження вказують на рідкісні випадки появи болю в грудній клітці та озноб при вірусній пневмонії.

Бактеріальна пневмонія, особливо в дітей старшого віку зазвичай починається з ознобу, що супроводжується лихоманкою, пізніше з'являються кашель і біль у грудній клітці. Результати фізикального обстеження залежать від стадії пневмонії. Ранні знахідки включають дрібнопухирчасті вологі хрипи та крепітацію над ураженою частиною легені. За прогресування хвороби можуть з'являтися ознаки випоту та ущільнення легеневої тканини.

Атипова пневмонія

Хоча є певні анамнестичні особливості та дані фізикального обстеження, пов'язані з більшою вірогідністю тих чи інших специфічних збудників, немає надійного способу диференціювання різних мікропатогенів на основі клінічних даних. При атиповій пневмонії свистячі хрипи вислуховуються частіше, ніж при типових бактеріальних пневмоніях.

Mycoplasma pneumoniae частіше зустрічається в школярів, ніж у дітей раннього віку. Пацієнти з мікоплазменною пневмонією можуть скаржитися на нездужання, біль у горлі, сухий кашель, головний біль, висипання, міалгію та артралгію на тлі незначного підвищення температури тіла.

Пневмонія, викликана *Chlamydia pneumoniae*, у підлітків та дітей молодшого віку, як правило, характеризується легким перебігом.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Chlamydia trachomatis та Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis найчастіше визначається як причина афебрильної інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) у дуже маленьких дітей віком від 2 до 12 тижнів, народжених матерями з генітальною інфекцією, тоді як *Chlamydia pneumoniae* викликає атипову пневмонію в дітей та підлітків шкільного віку [211].

Іноді в дітей віком ≥ 3 –5 років обґрунтованим є дослідження на *Mycoplasma* або *Chlamydia pneumoniae*, особливо якщо є прикореневі двобічні легеневі інфільтрати і хрипи.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

4.4. Чи існують специфічні клінічні ознаки, що асоціюються з конкретними збудниками?

4.4.1. Пневмококова пневмонія

Пневмококова пневмонія починається з лихоманки й тахіпноє. Кашель не виникає на початку захворювання, оскільки альвеоли не мають кашльових рецепторів. Кашель виникає після лізису, коли детрит подразнює кашльові рецептори дихальних шляхів. Тому багато досліджень підкреслюють важливість анамнезу лихоманки, задишки та ознак тахіпноє, втягування груднини, «інтоксикованого» або «поганого» зовнішнього вигляду дитини.

4.4.2. Мікоплазменна пневмонія

Пацієнти з мікоплазменною пневмонією можуть скаржитися на кашель, біль у грудях, може спостерігатися візинг. Класично симптоми виражені більшою мірою, ніж можна очікувати за об'єктивними даними. Нереспіраторні симптоми, такі як артралгія й головний біль, також можуть свідчити про мікоплазменну інфекцію [78(IVb)].

У дослідженні 154 дітей Michelow та ін. [28(Ib)] встановлено, що діти дошкільного віку, як і очікувалося раніше, так само, як і школярі, схильні до інфікування атипovими збудниками пневмонії. Відмінності в захворюваності скоріше географічні.

4.4.3. Стафілококова пневмонія

Така пневмонія не відрізняється від пневмококової на початку хвороби. У розвинених країнах це захворювання притаманне переважно новонародженим, і його частота залишається низькою. Цей збудник може ускладнювати перебіг грипу в новонароджених і дітей старшого віку. Частота захворювання зростає.

Доказова інформація:

Діти з позалікарняною пневмонією можуть мати такі клінічні прояви, як лихоманка, тахіпное, задишка або утруднене дихання, кашель, хрипи або біль у грудях. Ці симптоми позалікарняної пневмонії можуть різнитися залежно від віку дитини і зазвичай не дуже специфічні для діагностики (IVb).

У дітей віком від 3 років утруднене дихання в анамнезі є додатковим цінним симптомом (II).

Підвищена частота дихання пов'язана з гіпоксемією (II).

Рекомендація:

За наявності в дітей постійної або повторюваної лихоманки $>38,5^{\circ}\text{C}$ разом із втягненням груднини і підвищеною частотою дихання має бути запідозрена бактеріальна пневмонія (D).

5. Радіологічна, загальна і мікробіологічна діагностика

5.1. Коли слід призначити рентгенографію органів грудної порожнини?

Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості (NICE) розробив рекомендації з ведення хвороб, що супроводжуються підвищенням температури тіла в дітей. Цей документ містить вичерпну інформацію про те, в яких ситуаціях потрібно виконувати рентгенографію в дітей з лихоманкою [79].

Рекомендація робочої групи розробки настанов стосовно пневмонії. Дітям, які мають симптоми або ознаки пневмонії, але не потребують госпіталізації, не слід виконувати рентген органів грудної порожнини в рутинній практиці.

Кілька інших досліджень вивчили співвідношення між рентгенологічними висновками та клінічним діагнозом пневмонії.

Проспективне когортне дослідження [73(Ib)] за участю 510 пацієнтів у США мало на меті виявити клінічні прояви, що можна використати для відбору дітей, які, імовірно, матимуть рентгенографічні ознаки пневмонії, а також уникнути зайвої рентгенографії в дітей без пневмонії.

Рентгенологічно пневмонія визначалася як зливне затемнення без втрати об'єму легеневої тканини, скоріше периферійне, ніж центральне, і плевральний випіт. Гіперінфільтрація, перібронхіальна інфільтрація, субсегментарні (смужкоподібні) ателектази не розцінювались як ознаки пневмонії. У 44 (8,6%) із 510 випадків була рентгенологічно підтверджена пневмонія.

Доказова інформація з подвійного сліпого проспективного рандомізованого контрольованого аналізу 1848 рентгенівських знімків, проведеного в 6 центрах Пакистану [80(Ib)], засвідчила, що рентгенологічне підтвердження отримали 14% випадків (263 із 1848), в яких на основі клінічних критеріїв ВООЗ — тахіпное без «симптомів небезпеки» — встановили діагноз пневмонії з легким перебігом і які отримували лікування антибіотиками, при чому у 26 із них (приблизно 1%) спостерігали лобарну пневмонію. Рентгенологічну картину в 223 випадках класифікували як інтерстиціальні паренхіматозні зміни. 82% рентгенівських знімків класифікували як норму, а 4% — як бронхіоліт. З випадків рентгенологічно підтвердженої пневмонії 96% мали лихоманку, 99% — кашель, 89% — утруднене дихання. З випадків без рентгенографічних проявів пневмонії лихоманку мали 94%, кашель — 99%, утруднене дихання — 91%. З цього дослідження очевидно, що немає достовірного зв'язку між клінічними проявами і даними рентгенографії.

Інші дослідження [81(II)] опублікували аналогічні висновки. За даними амбулаторних досліджень, рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини не поліпшує результатів лікування [82].

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Первинна рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП): амбулаторне лікування

Рентгенографія ОГП (у передньозадній і бічній проєкціях) є обов'язковою в пацієнтів із підозрюваною чи підтвердженою гіпоксією або ознаками дихального дистресу та в пацієнтів із неефективною первинною антибіотикотерапією для перевірки наявності / відсутності ускладнень пневмонії, включаючи парапневмонічний випіт, некротичну пневмонію та пневмоторакс (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

Первинна рентгенографія ОГП: стаціонарне лікування

Рентгенографія ОГП (у передньозадній та бічній проєкціях) має бути проведена усім пацієнтам, госпіталізованим для лікування позалікарняної пневмонії, з метою підтвердження наявності, розміру і характеру паренхіматозного інфільтрату, а також для визначення ускладнень пневмонії, що можуть призвести до додаткового, крім антибіотикотерапії, лікування та підтримувальної терапії (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

5.1.1. Чи слід призначати рентгенівський знімок органів грудної порожнини у боковій проєкції?

У ретроспективному дослідженні 1268 випадків (7608 описів рентгенівських знімків) [83(III)], фронтальні та бічні рентгенологічні знімки пацієнтів, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги, у США були незалежно розглянуті трьома радіологами. Чутливість і специфічність лише фронтального рентгенівського знімка для діагностики дольового затемнення становили 100%. Для нелобарних інфільтратів чутливість дорівнювала 85%, специфічність — 98%, тобто ці типи рентгенографічних змін можуть бути недодіагностовані у 15% випадків. Автори визнали, що деяка втрата чутливості може бути пов'язана з широкою варіативністю рентгенологічного визначення терміну «пневмонія». Клінічні наслідки цих рентгенологічних недодіагностованих випадків пневмонії в дослідженні не висвітлювалися.

Бічні рентгенівські знімки не призначаються в рутинних випадках позалікарняної пневмонії в дітей. Їх проведення не рекомендоване [84(II)], оскільки призводить до зайвого опромінення дитини.

Коментар робочої групи. Враховуючи розбіжності в підходах до призначення рентгенографії органів грудної порожнини в бічній проєкції, вважаємо за необхідне проводити таке дослідження всім госпіталізованим дітям із тяжкою позалікарняною пневмонією, підозрою на ускладнення або для диференційної діагностики.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

5.1.2. Наскільки узгодженою є інтерпретація рентгенівських знімків?

Існує велика варіативність прийомів, застосовуваних в інтерпретації рентгенографічних досліджень при позалікарняній пневмонії, як одним оператором у різних випадках, так і між різними операторами. ВООЗ розробила [85] метод стандартизації інтерпретації рентгенівських знімків у дітей з епідеміологічною метою, але, навіть використовуючи цю схему, збіг висновків між двома підготовленими спеціалістами становить лише 48% (250 із 521).

5.1.3. Чи можна використовувати рентгенівські знімки органів грудної порожнини для диференціювання пневмонії різної етіології?

У клінічній практиці вважається, що альвеолярна інфільтрація характерна для бактеріальної етіології, а двобічна дифузна інтерстиціальна інфільтрація — для атипових бактеріальних збудників або вірусів.

Чутливість цих критеріїв є недостатньою. Рентгенографія органів грудної порожнини, як правило, непридатна для диференціювання потенційних збудників.

Дослідження Тоїкка та ін. [86(II)] включало 126 хворих (усім виконано рентгенографію). Бактеріальну етіологію встановлено у 54%, вірусну – у 32%, невідому – у 14%. Рентгенівські знімки поділено на дві групи трьома радіологами, які не мали інформації щодо клінічних діагнозів і симптомів: у групі 1 (n=61) виявлено легкі або помірні зміни (інтерстиціальні інфільтрати, що не поширюються на всі легеневі поля, незначні альвеолярні інфільтрати, підвищена повітряність легеневої тканини, прикоренева пневмонія), а в групі 2 (n=61) – серйозніші зміни (інтерстиціальні зміни, що охоплюють усю легеню, великі альвеолярні інфільтрати, лобарні альвеолярні інфільтрати, плевральна рідина, формування абсцесу, ателектаз). У групі 1 бактеріальну пневмонію мали 39%, вірусну – 45%; у групі 2 – відповідно 69% і 18%. Очевидно, що деякі бактеріальні інфекції мають легкий перебіг і спричиняють менш помітні зміни на рентгенограмах органів грудної порожнини, і, навпаки, деякі вірусні інфекції перебігають тяжче і призводять до помітних змін на рентгенограмі. Тому етіологію складно визначати на основі рентгенівського знімка.

Virkki та ін. [87(II)] дослідили дані 254 дітей з рентгенографічно діагностованою позалікарняною пневмонією з етіологією, відомою у 215 із 254 хворих. Рентгенографічні дані класифікували як альвеолярна і/або інтерстиціальна пневмонія, гіпераерація, розширення коренів легень, ателектаз, плевральний випіт і ураження однієї або обох легень. З 137 (64%) дітей з альвеолярними інфільтратами 71% мали доказ бактеріальної інфекції; 72% з 134 випадків бактеріальної пневмонії мали альвеолярну інфільтрацію, а з випадків вірусної пневмонії альвеолярні інфільтрати мали 49%. Половина дітей з інтерстиціальними інфільтратами мала бактеріальну інфекцію. Чутливість критерію «альвеолярний інфільтрат» для бактеріальної інфекції становила 0,72, а специфічність – 0,51. Для вірусної пневмонії чутливість інтерстиціального інфільтрату становила 0,49, специфічність – 0,72.

Дані проспективного дослідження Drummond та ін. [30(II)] за участю 136 дітей не виявили суттєвої різниці в етіології серед 5 груп рентгенографічних змін (лобарне затемнення, множинні вогнищеві затемнення, перібронхіальна та прикоренева інфільтрація, пневмоніт і плевральний випіт).

В італійському дослідженні за участю 101 дитини з рентгенологічно підтвердженою пневмонією Когррі та ін. [77(II)] не виявили асоціації між радіографічними ознаками та етіологією. Альвеолярні інфільтрати були у 44 (62%) дітей. У групі дітей віком старше 5 років – 68% випадків, хоча посиви крові були негативними у всіх випадках. Альвеолярні інфільтрати спостерігали в 46% випадках пневмоній з вірусною етіологією, у 67% – із пневмококовою, у 70% випадках атипичної бактеріальної і невідомої етіології.

Рентгенографія органів грудної порожнини часто фігурує в дослідженнях позалікарняної пневмонії, але ці дослідження не підтримують планового застосування рентгенівських променів у діагностиці та веденні позалікарняної пневмонії.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Рентгенологічно інфільтрати відзначалися у приблизно 5–19% дітей з лихоманкою за відсутності тахіпное, гіпоксії, дихального дистресу чи ознак ІНДШ; це явище називається «прихованою» пневмонією [139,140,141]. Частка дітей віком до 5 років, які мали приховану пневмонію, зменшилася з 15% до 9% після рекомендації щодо включення до загальної вакцинації PCV7 [141]. Клінічні особливості, пов'язані з вищою ймовірністю прихованої пневмонії, включали кашель, лихоманку понад 5 днів і >39°C та лейкоцитоз (>20000/мкл) [140]. Дані про результати лікування за відсутності антибіотикотерапії для цих пацієнтів не доступні, що робить достовірність діагнозу прихованої пневмонії сумнівною.

Біль у животі іноді є головною скаргою в дітей з позалікарняною пневмонією, особливо віком до 5 років. Незважаючи на те, що рутинна рентгенографія органів грудної порожнини в дітей з болем у животі є необов'язковою, її виконання слід розглядати в тих, хто має біль невідомої етіології в животі, особливо в поєднанні з тахіпноем чи лихоманкою [156,157].

Оцінка рентгенограми ОГП є суб'єктивною. Як наслідок, навіть серед експертів існує варіативність щодо наявності або відсутності рентгенографічних ознак, застосовуваних у діагностиці позалікарняної пневмонії [158,159,160,161,162,163]. Існує більша згода щодо наявності альвеолярного

ущільнення порівняно з іншими рентгенологічними ознаками пневмонії [159,164,165]. Робоча група дослідників ВООЗ щодо вивчення вакцин пропонує стандарти для інтерпретації дитячих рентгенограм ОГП і діагностики пневмонії [166]. Ці стандарти включають звітність про якість плівки, класифікацію конкретних знахідок і точні формулювання щодо інтерпретації рентгенограм. Згода щодо рентгенологічного підтвердження пневмоній досягнута за допомогою стандартизованих визначень і тренувань; індекс каппа >0,6 для 19 з 20 радіологів і лікарів у огляді 92 рентгенограм ОГП [166].

Відомо, що рентгенологічні ознаки «відстають» від клінічної симптоматики. Повторні рентгенограми, отримані через 3–6 тижнів після первинного обстеження, виявляють стійкі або залишкові зміни в 10–30% дітей з рентгенологічно підтвердженим діагнозом позалікарняної пневмонії [168,169,170,171,172].

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Рентгенографія ОГП рекомендована, якщо: [8,15]

перебіг пневмонії середньотяжкий або тяжкий;

клінічні знахідки не дають змоги з впевненістю встановити діагноз;

необхідно виключити альтернативну причину дихальної недостатності (стороннє тіло, серцева недостатність);

є підозра на плевральний випіт;

існує тривала персистенція симптомів пневмонії, немає реакції на лікування антимікробними препаратами;

у сільській місцевості, де доступ до діагностичних можливостей у позаробочі години обмежений, або якщо необхідно рано прийняти рішення щодо підвищення ланки надання медичної допомоги.

Є кілька важливих моментів, які слід враховувати при вирішенні питання про призначення рентгенографії ОГП у контексті позалікарняної пневмонії:

рентгенологічні дані не є достовірним інструментом етіологічної діагностики;

картина сегментарної інфільтрації досить специфічна для бактеріальної пневмонії, але їй бракує чутливості. Інфільтрація легеневої тканини в маленьких дітей іноді набуває сферичної форми («кругла пневмонія»). Інфільтрати, як правило, мають діаметр понад 3 см, поодинокі, розташовані в задніх відділах легень і найчастіше викликаються *Streptococcus pneumoniae*. Зазвичай добре піддаються лікуванню відповідними антимікробними препаратами.

Однак, якщо ознаки інфільтрації легеневої тканини не відповідають на лікування, слід скерувати дитину до дитячого пульмонолога для диференційної діагностики. Альтернативними нозологіями можуть бути:

вроджені вади розвитку легень і дихальних шляхів (наприклад, секвестрації легеневої тканини, бронхогенна кіста, вроджена кістозна аденоматозна мальформація);

пухлини ОГП (наприклад, бронхіальний карциноїд, бронхогенні карциноми, плевропульмональна бластома, метастази пухлини Вільмса);

новоутворення середостіння (нейрогенна пухлина, лімфома, збільшені лімфатичні вузли при туберкульозі);

стани, що призводять до розвитку пневмонії (наприклад, інгаляція стороннього тіла, аспірація, імунодефіцити).

Поява пневматоцеле або масивних плевральних випотів характерні для бактеріальної етіології [8,15].

Розвиток рентгенологічних змін може «відставати» від клінічних ознак та ультразвукових феноменів.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

5.1.4. Чи потрібні контрольні рентгенівські знімки?

Дві недавні публікації дослідили користь від отримання контрольних рентгенівських знімків у попередньо здорових дітей з позалікарняною пневмонією.

Virkki та ін. [88(II)] опублікували результати 3-річного проспективного дослідження 196 дітей з позалікарняною пневмонією. Дослідники також спостерігали за дітьми протягом 8–10 років

після встановлення діагнозу. З 196 контрольних рентгенограм відхилення зафіксовані в 30% випадків (інфільтрати — 67%, ателектази — 47%, лімфатичні вузли — 28%); у 20% з них зміни виникли *de-novo*. На основі рентгенографічних досліджень не було жодних змін у веденні пацієнтів. За результатами спостереження у віддаленому періоді протягом 8–10 років за 194 пацієнтами не виявлено випадків нових захворювань, пов'язаних із попередньо перенесеною пневмонією. Рентгенологічний контроль у процесі відновлення в типових випадках не потрібен.

Suren та ін. [89(III)] опублікували результати ретроспективного дослідження 245 дітей, отримані в процесі видужання від позалікарняної пневмонії. З 133 випадків, в яких виконувалися контрольні рентгенограми, 106 знімків були нормальними, а на 27 — виявили патологічні зміни. З 106 хворих із нормальними рентгенографічними знімками у 2 — продовжувалися клінічні прояви (обидва випадки стосувалися повторних пневмоній з невстановленою причиною). З 27 хворих, чії знімки показали патологічні зміни, у 3 — виникли клінічні проблеми, які можуть бути пов'язані з перенесеною пневмонією. З 112 осіб, яким не виконували контрольних рентгенограм, клінічні проблеми виникли в подальшому у 10 випадках. Більшість із них — у межах перших 4 тижнів після виписки, тобто раніше, ніж зазвичай призначаються контрольні рентгенограми. Автори зазначили, що контрольна рентгенографія може бути інформативною у 5 із 245 випадків. Ці скромні переваги мають бути враховані при вирішенні питання щодо необхідності додаткового впливу рентгенографічних променів на дітей.

Доказова інформація:

Рентгенографія грудної порожнини не є чутливим методом для встановлення етіології (вірусної або бактеріальної) позалікарняних пневмоній (II).

Рекомендації:

Рентгенографія органів грудної порожнини не має рутинно виконуватися в дітей з підозрою на позалікарняну пневмонію (A).

Рентгенографія органів грудної порожнини не повинна призначатися дітям, які мають ознаки та симптоми пневмонії, але не потребують госпіталізації (A).

Рентгенографія органів грудної порожнини в боковій проєкції не має виконуватися в рутинній практиці (B).

Контрольна рентгенографія не потрібна дітям, які раніше були здорові і добре відновлюються, але повинна розглядатися у випадках «круглої» пневмонії, ателектазу або за збереження симптоматики (B+).

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Повторна рентгенографія ОГП

1. Повторна рентгенографія ОГП не потрібна дітям, які безсумнівно одужали після епізоду позалікарняної пневмонії (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

2. Повторна рентгенографія ОГП необхідна дітям, в яких немає клінічного поліпшення, прогресують симптоми або погіршується клінічний стан протягом 48–72 год після початку антибіотикотерапії (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

3. Рутинна щоденна рентгенографія ОГП не рекомендована дітям із пневмонією, ускладненою парапневмонічним випотом, після встановлення дренажу у грудній порожнині чи після відеоторакоскопії (VATS), якщо вони залишаються клінічно стабільними (*сильна рекомендація, докази низької якості*).

4. Повторна рентгенографія ОГП показана пацієнтам, які мають ускладнену пневмонію з погіршенням респіраторного дистресу чи клінічною нестабільністю або пацієнтам із постійною лихоманкою, що не реагує на терапію протягом 48–72 год (*сильна рекомендація, докази низької якості*).

5. Повторна рентгенографія ОГП через 4–6 тижнів після діагностування позалікарняної пневмонії рекомендована пацієнтам із рецидивною пневмонією, що охоплює ту саму частку легені, а також пацієнтам з ателектазом частки легені на первинній рентгенографії з підозрою на анатомічну аномалію, пухлину грудної порожнини чи аспірацію стороннього тіла (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:**5.2. Які загальні дослідження слід проводити амбулаторно в дитини з підозрою на позалікарняну пневмонію?**

Немає жодних показань для будь-яких додаткових обстежень у дитини з підозрою на пневмонію в амбулаторних умовах. Знову ж таки, останні публікації NICE щодо лікування хвороб, які супроводжуються підвищенням температури тіла в дітей, містять корисні рекомендації щодо ведення таких пацієнтів (див. розділ 5.1).

5.3. Які загальні дослідження слід проводити в дітей з позалікарняною пневмонією, які надходять до лікарні?**5.3.1. Пульсоксиметрія**

Вимірювання сатурації забезпечує неінвазивну оцінку артеріальної оксигенації. Пульсоксиметр простий у використанні і не потребує калібрування. Необхідний лише пульсовий сигнал від пацієнта; прилад чутливий до рухових артефактів. Випромінювальний та приймальний діоди мають бути правильно позиціоновані один навпроти одного. Для надійного результату:

дитина має бути спокійною;

необхідно отримати хороший пульсовий сигнал;

після одержання сигналу оцінювати результат слід принаймні через 30 с після появи адекватної стабільної кривої.

У проспективному дослідженні із Замбії виявили, що ризик смерті від пневмонії значно підвищився при гіпоксемії [68(II)].

5.3.2. Гострофазові показники

Кілька досліджень вивчили використання різних реакцій гострої фази як інструменту для диференціювання етіології і/або тяжкості позалікарняної пневмонії [64(II);86(II);90(II);91(II);92(II);93(II)]. Дослідили користь визначення прокальцитоніну (ПКТ), цитокінів, СРБ, швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) і кількості лейкоцитів (КЛ) окремо та в поєднанні.

Korppi та ін. [64(II)] дослідили рівні КЛ, СРБ, ШЗЕ та ПКТ і рентгенографічні дані в 132 випадках із метою знайти комбінації маркерів, які б допомогли диференціювати пневмококову етіологію від вірусної. Для поєднання СРБ > 80 мг/л, КЛ > $17 \cdot 10^9$ /л, ПКТ > 0,8 мг/л, ШЗЕ > 63 мм/год автори виявили імовірність пневмококової пневмонії 1,74 з чутливістю 61% та специфічністю 65%. Якщо на рентгенограмі були також альвеолярні інфільтрати, ймовірність становила 1,89, специфічність — 82%, чутливість — 34%. Жодна з комбінацій цих параметрів не була досить чутливою або специфічною для диференціювання бактеріальних (специфічно пневмококових) і вірусних пневмоній.

Michelow та ін. [93(II)] дослідили панель із 15 цитокінів у 55 пацієнтів із позалікарняною пневмонією. У 43 дітей був підтверджений етіологічний діагноз. У 21 дитини збудником був *Streptococcus pneumoniae*, у 17 — *Mycoplasma pneumoniae*, у 11 — грип А, у 3 — *Chlamydomphila pneumoniae*, в 1 — *Staphylococcus aureus*, у 8 — віруси. В 11 дітей була змішана вірусно-бактеріальна форма інфекції. З цитокінів інтерлейкін 6 (IL-6) був єдиним показником, що суттєво корелював зі зростанням агрегатів лейкоцитів, рівнями ПКТ і явною інфільтрацією на рентгені. Однак не виявлено жодної кореляції з етіологією.

Існує мало доказів того, що цитокінові профілі мають будь-яке клінічне значення.

Dop та ін. [91(II)] дослідили клінічне значення ПКТ для оцінки як тяжкості, так і етіології позалікарняної пневмонії за участю 100 пацієнтів. Випадки віднесені до 4 етіологічних груп: пневмококи (n=18), атипіві бактерії (n=25), віруси (n=23) і невідомої етіології (n=34). Не виявлено значної кореляції між рівнями ПКТ та етіологічною групою. Рівні ПКТ були суттєво асоційовані з тяжкістю позалікарняної пневмонії, яка визначалася необхідністю госпіталізації та наявністю альвеолярних інфільтратів на рентгенограмах ОГП. Середні значення ПКТ (25–75 центилі) для стаціонарних та амбулаторних пацієнтів відповідно становили 17,81 мг/л і 0,72 мг/л.

Korppi та ін. [90(II)] опублікували проспективний демографічний аналіз 190 випадків радіологічно підтверджених пневмоній з визначеним етіологічним фактором у дітей, пролікованих в амбулаторних умовах первинної медичної допомоги. Серед етіологічних факторів — 5 бактерій і 7 вірусів. Авторів не виявили зв'язку між тяжкістю позалікарняної пневмонії (який визначався

як потреба в госпіталізації або можливість амбулаторного ведення) і рівнем ПКТ або між етіологією позалікарняної пневмонії та ПКТ. Пересічні значення ПКТ для кожної з 4 етіологічних груп (пневмококові, мікоплазменні/хламідійні, вірусні або невідомі) істотно не різнилися ($p=0,083$). Для госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів рівень ПКТ становив 0,42 мг/л і 0,45 мг/л відповідно ($p=0,77$).

За даними цих двох досліджень, можливий певний зв'язок між рівнем ПКТ і тяжкістю перебігу пневмонії (який визначається як необхідність госпіталізації або можливість амбулаторного лікування), але немає доказів можливості використання ПКТ для диференціювання вірусної та бактеріальної природи пневмоній.

Toikka та ін. [86(II)] дослідили 126 дітей з позалікарняною пневмонією, вимірявши рівні ПКТ, СРБ і ІЛ-6. Встановили 6 бактеріальних і 11 вірусних етіологічних факторів; 54% мали бактеріальну етіологію, 32% – вірусну, 14% – невідому. Медіани рівнів ПКТ і СРБ істотно різнилися, але відмічалось перекриття даних. Суттєвих відмінностей для рівнів ІЛ-6 не виявлено. Чутливість та специфічність рівнів СРБ і ПКТ були низькими. Якщо реєструвалися дуже високі рівні ПКТ, СРБ і ІЛ-6, бактеріальна пневмонія була більш імовірною, але, в цілому, зазначені показники мало інформативні в диференціюванні вірусної та бактеріальної природи позалікарняної пневмонії.

Flood та ін. [94(Ia)] провели метааналіз даних 8 досліджень, у тому числі кількох, ідентифікованих у нашому нещодавньому пошуку [87(II);95(II);96(II)], які вивчали застосування СРБ у встановленні етіології позалікарняної пневмонії. Усього проаналізовано дані 1230 пацієнтів; 41% мали позалікарняну пневмонію бактеріальної етіології. Рівень СРБ 35–60 мг/л був суттєво асоційований з бактеріальною пневмонією, з ВР для бактеріальних проти небактеріальних факторів 2,58 (95% ДІ: 1,20–5,55). Враховуючи поширеність бактеріальної пневмонії 41%, позитивне прогностичне значення у СРБ 40–60 мг/л становило 64%. Висновок метааналізу полягав у тому, що СРБ є слабкою прогностичною ознакою для бактеріальної пневмонії.

Рекомендації:

Гострофазові показники не мають клінічної значущості для диференціювання вірусної та бактеріальної інфекцій, тому їх не слід визначати в рутинній клінічній практиці (А).

СРБ не є значущим у веденні неускладнених випадків пневмонії (А+).

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Немовлята молодшого віку (до 3 міс.) із підозрою на пневмонію, зокрема, з підвищеною температурою тіла та ознаками інтоксикації, потребують повного обстеження з огляду на можливість розвитку сепсису. Зверніться до педіатричного протоколу сепсису.

Розширений загальний аналіз крові

Показники:

Нейтрофілія – може виникати при бактеріальних або деяких гострих вірусних інфекціях.

Лейкопенія – може виникати при вірусній інфекції або стійкому до лікування сепсисі, а також при Q-гарячці (*Coxiella burnetii*).

Лімфоцитоз – пов'язаний з *Bordetella pertussis*.

Коментар робочої групи: в табл. 8 цієї настанови наведено рекомендації щодо необхідності проведення розширеного аналізу крові в пацієнтів із різним ступенем тяжкості пневмонії.

Визначення ШЗЕ, СРБ, ПКТ у сироватці не дає змоги розрізнити бактеріальні та вірусні причини позалікарняної пневмонії і призначається лише при середньотяжкому і тяжкому перебігу [17].

Гострофазові показники в поєднанні з клінічними можуть застосовуватися в пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання для оцінки реакції на терапію.

Сечовина та електроліти

При середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання лише ці показники можуть бути інформативними для оцінки ступеня дегідратації та гіпонатріємії.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

Пацієнти з блюванням або тяжким перебігом хвороби можуть потребувати внутрішньовенної інфузійної терапії та моніторингу електролітів. На увагу заслуговує повідомлення Національного агентства з безпеки пацієнтів 2007 р. «Зменшення ризику гіпонатріємії при внутрішньовенному введенні рідини у дітей» [118]. Рівень натрію в плазмі крові може бути низьким у дітей з пневмонією, і невідомо, чи це пов'язано з невідповідною секрецією антидіуретичного гормону, чи із загальним виснаженням запасів натрію. Якісної доказової бази з цього приводу наразі бракує.

Коментар робочої групи. Відповідно до першоджерела, гіпонатріємія в інфузійній терапії може виникати внаслідок застосування гіпотонічних розчинів (0,18% розчин NaCl та 4% розчин глюкози), які не використовуються в медичній практиці України.

Підходи до інфузійної терапії з контролем електролітів при позалікарняній пневмонії, що введено до клінічного протоколу, взято із клінічних настанов з інфузійної терапії:

Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE guideline Published: 9 December 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng29/resources/intravenous-fluid-therapy-in-children-and-young-people-in-hospital-pdf-1837340295109>, копія з екрану 09.03.2018;

Starship Children's Health Clinical Guideline. Intravenous fluids. <https://www.starship.org.nz/for-health-professionals/starship-clinical-guidelines/i/intravenous-fluids/>, копія з екрану 09.03.2018;

Intravenous fluids. Clinical Practice Guideline. The Royal Childrens Hospital. Melbourne. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Intravenous_Fluids/, копія з екрану 09.03.2018.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Рутинне проведення клінічного аналізу крові всім дітям із підозрою на позалікарняну пневмонію, яких лікують в амбулаторних умовах, не потрібне, але тим, хто має серйозніші захворювання, воно може бути значущим в контексті клінічного огляду та інших лабораторних й інструментальних досліджень (*слабкі рекомендації, низька якість доказів*).

Результати клінічного аналізу крові з лейкоцитарною формулою у хворих дітей можуть впливати на лікування. На додаток до оцінки лейкоцитозу, анемія або тромбоцитопенія можуть впливати на подальшу лікувальну тактику та викликати занепокоєння щодо гемолітично-уремічного синдрому — рідкого ускладнення пневмококової пневмонії [134,135,136,137]. Специфічність аналізу лейкоцитів у діагностиці бактеріальної пневмонії є низькою. Незважаючи на те, що в багатьох дітей із бактеріальною пневмонією зростає кількість лейкоцитів, ступінь підвищення не дає змоги достовірно відрізнити бактеріальну від вірусної інфекції [138]. У деяких дітей, які звернулися по медичну допомогу лише з підвищенням температури та лейкоцитозом, виявлено рентгенологічний інфільтрат за відсутності клінічних ознак ІНДШ; релевантність такого виявлення «прихованої» пневмонії не зрозуміла [139,140,141].

Рутинне дослідження маркерів запалення не потрібне повністю вакцинованим дітям із позалікарняною пневмонією, яких лікують амбулаторно, хоча при тяжких захворюваннях гострофазові маркери можуть надавати корисну для клінічного ведення інформацію (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

У пацієнтів із тяжкими захворюваннями, які потребують госпіталізації, або з ускладненнями, пов'язаними з пневмонією, визначення маркерів запалення можна використовувати в поєднанні з клінічним обстеженням для оцінки ефективності лікування.

Таблиця 8

Потреба в розширеному загальному аналізі крові залежно від перебігу захворювання

Легкий перебіг пневмонії	Середньотяжкий перебіг пневмонії	Тяжкий перебіг пневмонії
Не показано, якщо немає значущих супутніх захворювань (наприклад, імунodefіцитних станів)	Може призначатися дітям із захворюванням середньої тяжкості, оскільки, в комплексі з клінічними даними, може допомогти прийняти рішення стосовно необхідності госпіталізації. Кількість лейкоцитів понад 15000 на мікролітр більш характерна для бактеріальної природи захворювання; еозинофілія може виникати в дітей, інфікованих <i>Chlamydia trachomatis</i>	Показано всім дітям, яких госпіталізують із тяжкою позалікарняною пневмонією

Маркери запалення, у т.ч. лейкоцити периферичної крові з лейкоцитарною формулою, ШЗЕ, СРБ і ПКТ, достовірно не дають змоги відрізнити бактеріальну інфекцію від вірусної, якщо кожний діагностичний тест застосовується як єдиний.

Чутливість результатів СРБ > 6 мг/дл або ШЗЕ > 35 мм/год становила 26% і 25% відповідно, але збільшувалася за умови отримання обох результатів.

Підвищена концентрація ПКТ у дітей з документально підтвердженими вірусними інфекціями підвищує імовірність того, що деякі діти з вірусною пневмонією можуть фактично мати вірусно-бактеріальну ко-інфекцію [143,144,145,146,147,148]. Проте низькі значення можуть бути інформативними для відрізнення вірусної пневмонії від бактеріальної, пов'язаної з бактеріємією [149]. Гострофазові маркери також можуть бути досліджені на початковому етапі в пацієнтів, які потребують госпіталізації. Зниження значень СРБ або ПКТ можуть корелювати з поліпшенням клінічних симптомів і, таким чином, слугувати об'єктивними показниками одужання.

На жаль, у діагностиці позалікарняної пневмонії (особливо бактеріальної) немає єдиних діагностичних тестів, які можна вважати «золотими» стандартами [73].

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

5.4. Які мікробіологічні дослідження необхідно проводити?

Визначення збудника при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів може бути складним і не завжди достовірним. «Золотим» стандартом є отримання зразка безпосередньо з інфікованого органа (пункція легені). У розвинених країнах для встановлення діагнозу зазвичай використовують менш інвазивні методи забору матеріалу.

5.4.1. Чи існують мікробіологічні дослідження, які мають виконуватися в амбулаторних умовах?

Немає даних про мікробіологічні дослідження, які мають виконуватися в амбулаторних умовах. Деякі науковці досліджували доцільність проведення ПЛР-аналізу назофарингеальної секреції на віруси в контексті пандемічних респіраторних вірусних інфекцій [97(II)], але на даний час цей підхід не набув поширення у Великій Британії.

5.4.2. Які мікробіологічні дослідження слід виконувати в госпіталізованих дітей?

Мікробіологічний діагноз важливий для госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії, які можуть потребувати госпіталізації до дитячого реанімаційного відділення, або з ускладненим перебігом позалікарняної пневмонії. У дітей з легшим перебігом хвороби мікробіологічні дослідження не призначаються.

Мікробіологічні методи, які можуть використовуватися, включають: посів крові на стерильність, взяття зразків виділень із носоглотки та мазків із порожнини носа для виявлення вірусу (за допомогою ПЛР або імунофлюоресценції), парні сироватки з визначенням антитіл до вірусів, *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae*. у гострому періоді та під час реконвалесценції, і, якщо є, забір плеврального випоту на мікроскопію, бактеріологічний посів, виявлення пневмококових антигенів і/або ПЛР.

Sevey—Macherel та ін. [29(Ib)] визначили збудник у 86% із 99 пацієнтів за допомогою різних мікробіологічних, серологічних і біохімічних засобів; у 19% виявили один бактеріальний збудник, у 33% — один вірус, у 33% — змішану вірусно-бактеріальну етіологію.

5.4.3. Які дослідження інформативні для виявлення бактеріального збудника?

Бактеріологічний посів крові

Успіх виділення збудника при позалікарняній пневмонії за допомогою бактеріологічного посіву крові оцінюється як <10% [29(Ib)]. Пневмококова пневмонія рідко супроводжується бактеріємією. *Streptococcus pneumoniae* вдається виділити з крові у <5% випадків пневмококової інфекції [98(IVb)].

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Посів крові на стерильність

Посів крові необхідно виконувати у всіх дітей, які потребують госпіталізації. Посіви крові дають ріст у 10–20% дітей з пневмонією. У пацієнтів із парапневмонічним плевральним випотом або

емпією цей показник вищий і становить від 30% до 40%. Пневмококова пневмонія рідко супроводжується бактеріємією. При стрептококовій пневмонії ріст дають менше 5% посівів крові [19].

Посіви крові (в ідеалі, принаймні дві окремо відібрані проби) необхідно виконувати в дітей із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання. Повторні посіви крові з метою підтвердження зникнення бактеріємії слід виконувати через 72 год, лише якщо етіологічним фактором був *Staphylococcus aureus*. Цей контрольний посів потрібно проводити незалежно від клінічних проявів.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Культуральне дослідження крові: амбулаторний заклад

Дослідження культури крові мають бути виконані дітям, у яких немає клінічного поліпшення стану, прогресують симптоми або погіршується клінічний стан після початку антибіотикотерапії (сильна рекомендація, докази середньої якості).

Культуральне дослідження крові: стаціонарне лікування

1. Дослідження культури крові має бути обов'язковим у дітей з підозрою на бактеріальну поза-лікарняну пневмонію, середньої тяжкості або тяжку, особливо в дітей з ускладненою пневмонією (сильна рекомендація, низька якість доказів).

2. У пацієнтів, які одужують і відповідають критеріям для виписки, отримання позитивних результатів дослідження культури крові з ідентифікацією збудника чи його чутливістю до антибіотиків не має перешкоджати виписці пацієнта з відповідною пероральною або внутрішньовенною антибактеріальною терапією. Пацієнт може бути виписаний за умови, що він повністю завершить курс лікування (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Повторне дослідження культури крові

1. Повторне культуральне дослідження крові в дітей із чітким клінічним поліпшенням стану не потрібне для документального підтвердження пневмококової бактеріємії (слабка рекомендація, низька якість доказів).

2. Повторне культуральне дослідження крові для документального підтвердження бактеріємії має бути виконане дітям із бактеріємією, викликаною *Staphylococcus aureus*, незважаючи на їхній клінічний стан (сильна рекомендація, низька якість доказів).

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

Бактеріологічний посів назофарингеального секрету

Цей метод не є інформативним. Наявність бактерій у носоглотці не свідчить про етіологію інфекції нижніх дихальних шляхів. Часто вдається ідентифікувати як нормальну бактеріальну флору, так і бактерії, які є відомими збудниками позалікарняної пневмонії [29(Ib)].

Плевральна рідина

Бактеріологічний посів плеврального випоту часто не дає росту, лише 9% із 47 посівів були позитивні в британському дослідженні [41(Ib)]. Неінформативність таких посівів можна пояснити тим, що більшість дітей отримувала антибіотики протягом певного часу перед забором плеврального випоту. У цьому дослідженні 32 із 47 проб були позитивними на ДНК пневмококу за допомогою ПЛР, тоді як у реакції латекс-аглютинації пневмококовий антиген виявлено у 12 випадках, з яких усі були позитивні при тестуванні за допомогою ПЛР. Інші дослідження підтвердили певну користь виявлення антигенів пневмококів у плевральній рідині, ідентифікованих у 27 із 29 випадків емпієми в одному дослідженні [99(II)], із чутливістю 90% і специфічністю 95% порівняно з бактеріологічним посівом і/або ПЛР в іншому дослідженні [100(Ib)].

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

За підозри на плевральний випіт, якщо є можливість дослідити ексудат, слід отримати зразок рідини з діагностичною метою.

Перевага надається торакоцентезу під контролем ультразвуку, оскільки цей метод знижує ризик розвитку ятрогенного пневмотораксу [20]. Отримані зразки випоту відправляються на бактеріологічний та вірусологічний аналіз. Позитивні бактеріологічні посіви вдається отримати в 17–20% випадків.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Які додаткові діагностичні тести слід застосувати в дітей, які мають тяжку чи загрозову для життя позалікарняну пневмонію?

Рекомендації:

1. Під час первинного встановлення ендотрахеальної трубки дітям, які потребують механічної вентиляції, лікарі повинні виконати культуральне та грамдослідження трахеальних аспіратів, а також клінічне та епідеміологічне дослідження на вірусні патогени, включаючи вірус грипу (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

2. Бронхоскопічний або сліпий захищений щіточковий забір зразків, бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ), черезшкірна легенева аспірація чи відкрита легенева біопсія мають бути засобами резерву для імунокомпетентних дітей з тяжкою позалікарняною пневмонією, якщо початкові діагностичні тести не є позитивними (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Культуральне та грамдослідження мокротиння

1. Зразки мокротиння для культурального та грамдослідження слід взяти в дітей з продукуваням мокротиння (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Фарбування за Грамом якісного зразка мокротиння (наявність лейкоцитів, відсутність клітин плоского епітелію) має задовільну чутливість і специфічність для попереднього виявлення *Streptococcus pneumoniae*. Проте в дітей зазвичай складно отримати якісні зразки [19].

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

Біохімічні та імунологічні методи

Плазма крові

Автори огляду серологічних досліджень на пневмокок при респіраторних інфекціях у дітей [98] дійшли висновку, що аналіз на антитіла до пневмококів і імунокомплексний аналіз, за своєї високої чутливості та специфічності для виявлення пневмококових інфекцій у дітей, виявилися занадто складними для рутинного клінічного застосування. Існує кілька інших серологічних методів, що можна використовувати в комбінації з іншими бактеріологічними та небактеріологічними техніками для підвищення точності діагностики. Парна серологія має, імовірно, найбільшу точність [29(Ib);30(II)].

Сеча

Швидке виявлення капсульного полісахариду (КПС) антигену *Streptococcus pneumoniae* вважалося перспективною методикою для спростування пневмококової інфекції. Дослідження з Франції повідомило про чутливість і негативне прогностичне значення 100% для імунохроматографічного тесту на КПС. Однак специфічність була занадто низькою, щоб мати клінічне значення [101(Ib)].

Rajalakshmi та ін. [102(Ib)] порівняли ефективність визначення антигену КПС та пневмолізину в сечі. Обґрунтування цього дослідження полягає в тому, що існує перехресна реактивність між антигенами *Streptococcus viridans* та КПС, тоді як пневмолізін — це протеїн, що виробляється лише *Streptococcus pneumoniae*. Діагнози в цьому дослідженні встановлені клінічно і підтверджені рентгенологічно з позитивним результатом посіву крові в 29,5%. Чутливість КПС і пневмолізину в сечі при порівнянні з посівом крові були ідентичними (52,3%), тоді як специфічність становила 61,2% для пневмолізину та 67,3% для КПС. Пневмолізін виявлений у сечі в 37,1–42,9% випадків

порівняно з 2,1% у контрольній групі, КПС виявлено у 38,6% випадків і не виявлено в жодному випадку контрольної групи. Негативна прогностична цінність пневмолізину становила 77,2%, а КПС – 76,7%.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Виявлення антигенів у сечі

1. Використання тестів на сечові антигени не рекомендоване для діагностики пневмококової пневмонії в дітей; поширеним є хибнопозитивний результат (сильна рекомендація, висока якість доказів).

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

ПЛР

ПЛР на основі пневмолізину все частіше використовується для виявлення пневмококу в крові, плевральній рідині і секреті з дихальних шляхів. Деякі дослідження виявили хорошу чутливість (100%) і специфічність (95%) у дітей з пневмонією [21(Іb);103(ІІ)], але інші автори були не задоволені її специфічністю, особливо в маленьких дітей [104(ІІ)].

Лабораторні методи в цій області швидко розвиваються і поліпшуються та є перспективними в плані мікробіологічної діагностики.

5.4.4. Які дослідження інформативні для виявлення атипівих бактерій?

Парна серологія (підвищення титру в реакціях зв'язування комплементу) залишається основним методом для діагностики інфекцій, викликаних *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydomphila pneumoniae*. Проте є два дослідження, які вивчили використання ПЛР для виявлення атипівих бактеріальних збудників.

Michelow та ін. [103(ІІ)] використали ПЛР носоглоткових і ротоглоткових мазків для діагностики *Mycoplasma pneumoniae*. Вони порівняли 21 дитину з серологічно підтвердженими інфекціями *Mycoplasma pneumoniae* і 42 дитини контрольної групи; 12 (57%) з 21 дитини були ПЛР-позитивними, у 9 з них були позитивні носоглоткові або ротоглоткові зразки, у 6 – обидва види. Найточніший результат отримали, коли об'єднали та проаналізували зразки з обох місць. Один випадок із групи контролю був ПЛР-позитивним. ВР для виявлення *Mycoplasma pneumoniae* за допомогою ПЛР у серологічно доведених випадках становив 54,7 (діапазон 5,9–1279,3). Порівняно з ELISA, ПЛР показала чутливість 57,1%, специфічність – 97,6%, позитивну прогностичну цінність – 97,3%, негативну прогностичну цінність – 82,0%. Автори зазначили, що позитивний ПЛР-тест для *Mycoplasma pneumoniae* у верхніх дихальних шляхах дав змогу запідозрити відповідну інфекцію нижніх дихальних шляхів. Цікава особливість: у цьому дослідженні ПЛР-позитивні випадки мали значно довшу тривалість кисневої терапії (1,7 проти 0,78 дня, $p=0,045$).

Maltezoou та ін. [105(ІІ)] використали ПЛР для діагностики *Legionella* і *Mycoplasma* при інфекції нижніх дихальних шляхів у сироватці, мокротинні або мазках із горла. З 65 дітей серологія (IgM EIA) була позитивною у 18 (27,5%) для *Mycoplasma pneumoniae* і в 1 (1,5%) – для *Legionella*. 11 із 18 були обстежені в гострій фазі, 9 (50%) із них дали позитивні результати визначення *Mycoplasma pneumoniae* в мокротинні за допомогою ПЛР. Усього у 15 із 18 діагноз встановили методом ПЛР та серологічним визначенням IgM; у 3 із 18 діагноз виявили серологічним методом у період реконвалесценції. Чутливість ПЛР порівняно з IgM EIA в цьому дослідженні дорівнювала 50%. Це узгоджується з останніми спостереженнями, що за допомогою ПЛР можна виявити стійку інфекцію, викликану *Mycoplasma pneumoniae*, до 7 місяців після початку захворювання [106(ІІ)].

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Парна серологія залишається основою для підтвердження *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydomphila pneumoniae*. У пацієнтів із тяжкою пневмонією або клінічною картиною, що дає змогу запідозрити мікоплазменну чи хламідійну інфекцію, необхідно провести визначення антитіл у гострому періоді та періоді реконвалесценції. Під час первинної інфекції IgM з'являються через 2–3 тижні після початку захворювання. IgG можуть не досягати діагностично значущого титру (підвищення в 4 рази) до 6–8-го тижня від початку захворювання.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Тестування на атипові бактерії

1. Діти з ознаками та симптомами, що дають змогу запідозрити ураження *Mycoplasma pneumoniae*, мають бути обстежені для підбирання антибіотика (слабка рекомендація, докази середньої якості).

2. Діагностичне тестування на *Chlamydomphila pneumoniae* не рекомендоване, оскільки на сьогодні не існує надійних і легко доступних діагностичних тестів (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Таким чином, тестування на мікоплазменну інфекцію важливе для оптимізації застосування макролідів у дітей. Проте жодний з наявних у наш час тестів не дає бажаної чутливості та специфічності в клінічно значущий період часу. Тому клініцист має бути добре обізнаним щодо характеристик результатів тестів, що пропонуються місцевими лабораторіями.

Жодний з багатьох діагностичних тестів, що використовувались у всьому світі для виявлення *Chlamydomphila pneumoniae*, не схвалений Управлінням із контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (FDA) США для клінічного застосування.

Отже, для діагностики інфекції *Chlamydomphila pneumoniae* не існує широко доступних і своєчасних засобів.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

5.4.5. Які дослідження інформативні для виявлення вірусної пневмонії?

Віруси є важливими причинами позалікарняної пневмонії в дітей, як самостійно, так і при змішаних інфекціях. Кілька досліджень вивчали різні методи, доступні для виявлення вірусів. Вони включали виділення вірусу, виявлення антигенів, серологію та ПЛР.

У згаданому вище дослідженні Sevey—Macherel та ін. [29(Ib)], виявлення вірусів за допомогою ПЛР у назофарингеальних аспіратах було дуже чутливим. У цьому дослідженні у 66 із 99 дітей підтвердили гостру вірусну інфекцію (у 33 із 99 як ко-інфекцію з бактеріями). У пацієнтів із негативною ПЛР вірусну інфекцію не вдалося виділити жодним іншим методом. Разом із виділенням вірусу та ПЛР автори застосували виявлення вірусних антигенів і тести зв'язування комплексу в сироватці крові.

Shetty та ін. [107(Ib)] дослідили 1069 назофарингеальних мазків на виділення вірусу і в реакції імунофлюоресценції (DFA); 190 мазків були DFA-позитивні та виділено вірус (істинно позитивні), 837 були DFA-негативні і не виділено вірусу (істинно негативні). Чутливість для DFA в цьому дослідженні становила 84%, специфічність — 99%, позитивна прогностична цінність — 96%, негативна прогностична цінність — 96%. 120 (86%) із 140 госпіталізованих пацієнтів мали позитивні результати виділення вірусу, отримані вже після виписки дітей. Автори вказали, що виділення вірусів культур не мало жодного значення для клінічного ведення пацієнтів.

Lamber [97(II)] зібрав назофарингеальні мазки та носоглоткові аспірати у 295 хворих (при 303 епізодах хвороби) і піддав їх ПЛР-аналізу на 8 найпоширеніших респіраторних вірусів. Назофарингеальні мазки вважаються «менш інвазивними» методами забору матеріалу, легко можуть бути взяті батьками і, отже, мають потенційну користь у швидкій діагностиці при пандемії гострих респіраторних вірусних захворювань. У 186 (61%) із 303 пар у назофарингеальнорму мазку/назофарингеальному аспіраті виявили щонайменше один вірус. У назофарингеальних мазків чутливість становила 91,9% для РСВ і 93,1% для грипу А. Для аденовірусу чутливість назофарингеальних мазків становила 65,9% (95% ДІ 50,1%–79,5%) порівняно з 93,2% (95% ДІ: 81,3–98,6%) у носоглоткових аспіратів. Відповідність між назофарингеальними аспіратами та назофарингеальними мазками становила 89,1%. Автори зазначили, що поєднання ПЛР і менш інвазивних назофарингеальних мазків забезпечило адекватну чутливість для виявлення респіраторних вірусів.

Доказова інформація:

Позитивні посіви крові є рідкістю [Ib].

Виявлення антигену в сечі може бути інформативним як негативний предиктор пневмококової інфекції в дітей старшого віку. Позитивні тести занадто неспецифічні і можуть спостерігатися при носійстві (Ib).

Молекулярні методи є перспективними, але на цей час вони є більш інформативними для виявлення вірусних збудників (Ib).

Рекомендації:

Мікробіологічна діагностика має проводитися в дітей з тяжкою пневмонією, які можуть потребувати госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, або з ускладненнями позалікарняної пневмонії (C).

Мікробіологічні дослідження не слід проводити рутинно при середньотяжкому перебігу захворювання та амбулаторному лікуванні.

Мікробіологічні методи мають включати:

- а) бактеріологічний посів крові; (C)
- б) дослідження назофарингеальних виділень і/або назальних мазків на виявлення вірусу за допомогою ПЛР і/або імунофлюоресценції; (C)
- в) серологію в динаміці на респіраторні віруси, мікоплазми та хламідії; (B+)
- г) за наявності плевральної рідини її слід направляти на мікроскопію, бактеріологічний посів, виявлення пневмококових антигенів і/або ПЛР; (C)
- г) виявлення антигену пневмококу в сечі не потрібне маленьким дітям (C).

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Дослідження аспіратів назофарингеального секрету має розглядатися у всіх дітей віком до 18 місяців, госпіталізованих із позалікарняною пневмонією, з метою виявлення вірусу за допомогою ПЛР і/або реакцій імунофлюоресценції.

Існують надійні докази, що ризик серйозних бактеріальних інфекцій у дітей з лабораторно підтвердженими вірусними інфекціями низький. Проте дифузні запальні зміни нижніх дихальних шляхів при вірусних інфекціях спричиняють приєднання бактеріальної суперінфекції. Вірусні та бактеріальні ко-інфекції виявлені у 23% дітей з пневмонією, які отримували лікування в спеціалізованих дитячих лікувально-профілактичних закладах [17].

Антибактеріальна терапія не показана дітям із позитивним результатом вірусологічної діагностики за відсутності клінічних, лабораторних чи рентгенологічних свідчень бактеріальної ко-інфекції.

Чутливість і специфічність ПЛР-діагностики перевищує 90%.

Збіг результатів дослідження носоглоткових аспіратів та мазків із носоглотки (взятих для вірусологічної діагностики) виявлено в 89% випадків [7].

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Тестування на вірусні патогени

1. Для обстеження дітей з позалікарняною пневмонією слід використовувати чутливі та специфічні тести для діагностики вірусу грипу та інших респіраторних вірусів. Позитивний тест на грип може зменшити потребу в додаткових діагностичних дослідженнях та антибіотиках, одночасно скеровуючи до відповідного застосування протівірусних препаратів як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

2. Антибактеріальна терапія не потрібна дітям як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, які мають позитивний тест на вірус грипу за відсутності клінічних, лабораторних і радіологічних ознак, що підтверджують бактеріальну ко-інфекцію (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

3. Тестування на респіраторні віруси, відмінні від вірусу грипу, може впливати на вибір клінічної тактики в дітей з підозрою на пневмонію, оскільки таким дітям антибактеріальна терапія зазвичай не потрібна за відсутності клінічних, лабораторних або радіологічних ознак, що підтверджують бактеріальну інфекцію (*слабка рекомендація, низька якість доказів*)

Коментар робочої групи. З огляду на вірусологічну діагностику актуальним є виявлення вірусів грипу за допомогою швидкого тесту, позитивний результат якого матиме визначальний вплив на терапевтичну тактику. В розглянутих клінічних настановах практично не висвітлені питання диференційного діагнозу. Тому пропонуємо розділ із рекомендацій ВООЗ: *Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста, 2-е издание, 2013; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/7/9789244548370_rus.pdf?ua=1&ua=1 (копія з екрана 05.03.2018). Таблиця 9 доповнена критеріями диференційної діагностики з риносинуситом і пухлиною легень.*

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

6. Оцінка тяжкості перебігу

6.1. У чому важливість оцінки тяжкості перебігу?

Симптоматика в дітей з позалікарняною пневмонією може бути представлена лихоманкою, тахіпноєю, задишкою, утрудненим диханням, кашлем, хрипами, головним болем, болем у животі і грудях (див. розділ 4). Спектр тяжкості позалікарняної пневмонії — від легкого до важкого (табл. 10). Немовлята та діти з легким і середньотяжким перебігом можуть безпечно отримувати лікування в амбулаторних умовах (IVb).

Найважливіше питання у веденні позалікарняної пневмонії — чи слід лікувати дитину амбулаторно, чи необхідна госпіталізація. Це рішення найкраще приймати після уважної оцінки тяжкості захворювання при зверненні та вірогідного прогнозу. У попередньо здорових дітей ризик ускладнень низький, для них краще надати перевагу амбулаторному лікуванню. Цей підхід потенційно дасть змогу зменшити кількість недоцільних госпіталізацій та знизити пов'язану із ними захворюваність і витрати.

Ведення з цієї точки зору залежить від оцінки ступеня тяжкості. Оцінка тяжкості перебігу визначає необхідність мікробіологічних досліджень, початкову антимікробну терапію, шлях введення препаратів, тривалість лікування і вид медичної допомоги.

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Під час оцінювання стану і серйозності захворювання в дитини або підлітка необхідно використовувати відповідний до віку Педіатричний стандарт оцінки тяжкості стану — ПСОТС (табл. 11) [12,13]. Слід забезпечити відповідний рівень лікування — від збільшення частоти оглядів або клінічного розбору до активізації протоколу невідкладної допомоги відповідно до місцевої політики реанімаційної служби (CERS).

Для оцінки тяжкості перебігу достатньо відповідності клінічного випадку одному критерію, за винятком блювання.

Якщо випадок відповідає кільком критеріям синьої зони, його розцінюють як середньотяжкий.

Температура (°C): температура >38,5 C із тахіпноєю, участю допоміжної мускулатури в акті дихання, тахікардією та поганим апетитом можуть свідчити про захворювання середньої тяжкості або тяжке. У новонароджених і маленьких дітей може не бути типових ознак серйозної інфекції (температура може бути високою або зниженою) [15].

Оцінка тяжкості пневмонії допомагає визначитись як із необхідністю призначення додаткових лабораторних досліджень і методик візуалізації, так і з оптимальною лікувальною тактикою. Ступінь тяжкості пневмонії оцінюють за загальним клінічним виглядом і поведінкою дитини, включаючи оцінку ступеня активності й готовності споживати їжу або пити [8].

Коментар робочої групи. Враховуючи розбіжність в Україні та розвинених країнах світу в інтерпретації поняття дихальної недостатності (ДН), а також відсутність поняття респіраторного дистресу в Україні, вважаємо за доцільне розглянути ці питання детальніше. Джерело — PALS Provider Manual. American Heart Association/American Academy of Pediatrics. Dallas, Tex., 2006, 274 р.

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) — це клінічний стан, що характеризується підвищенням частоти дихання (тахіпноє) і збільшенням респіраторного зусилля (проявляється роздуванням крил носа, участю допоміжної мускулатури в акті дихання із втягуванням піддатливих частин грудної клітки). РДС супроводжується появою додаткових дихальних шумів, зміною кольору шкірних покривів і порушенням психічного статусу.

Виділяють помірновиражений і тяжкий РДС. Наприклад, помірновиражений РДС діагностують у дитини із невеликим збільшенням частоти дихання і помірним збільшенням респіраторного зусилля зі змінами дихальних шумів. При тяжкому РДС у дитини спостерігають значне тахіпноє, значне збільшення респіраторного зусилля зі зміною дихальних шумів, а також зміни кольору шкірних покривів і психічного статусу.

Тяжкий РДС може бути ознакою ДН.

Клінічні прояви РДС:

тахіпноє,

тахікардія,

збільшення респіраторного зусилля (роздування крил носа, втягування),

патологічні дихальні шуми (наприклад, стридор, свистяче дихання, хрюкання),

блідість і прохолодність шкірних покривів,

зміни психічного статусу.

Тяжкість клінічних проявів РДС може змінюватися. Розвиток РДС означає, що дитина намагається підтримати адекватний газообмін, незважаючи на обструкцію дихальних шляхів, зниження комплаєнсу легень або паренхіматозне захворювання легень. У разі втомити дитини і за подальшого погіршення функції органів дихання підтримання адекватного газообміну стає неможливим. Коли це відбувається, розвиваються симптоми ДН.

Таблиця 9

Критерії диференційної діагностики в дітей

Діагноз	Симптоми на користь діагнозу
Бронхіоліт	кашель; астмаїдне дихання і вологі хрипи; вік дитини частіше до року
Бронхіальна астма або астмаїдне дихання	періодичні напади задишки або астмаїдного дихання; нічний кашель або кашель з астмаїдним диханням під час фізичного навантаження; позитивний ефект від застосування бронхолітиків; алергія або бронхіальна астма в дитини або в сімейному анамнезі
Стороннє тіло в дихальних шляхах	раптове виникнення ядухи в анамнезі; раптовий розвиток стридору або дихальної недостатності; локалізовані ділянки свистячого або ослабленого дихання аускультативно
Кашлюк	напади спазматичного кашлю, що супроводжуються репризами, блюванням, ціанозом або апноє; відсутність симптомів між нападами кашлю; відсутність лихоманки; відсутність вакцинації АКДС в анамнезі; контакт із родичами, що довго кашляють; лейкоцитоз із лімфоцитозом
Круп	стридор на вдиху; «гавкаючий» кашель; сиплий голос
Туберкульоз	тривалий кашель (понад 14 днів); контакт із хворим на туберкульоз в анамнезі; сповільнення росту, виснаження або втрата ваги; позитивна реакція Манту; рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини може виявити первинний туберкульозний комплекс або міліарний туберкульоз; виявлення мікобактерій туберкульозу під час дослідження мокротиння в дітей більш старшого віку
Серцева недостатність	підвищення тиску в яремних венах у більш старших дітей; зміщення верхівкового поштовху ліворуч; шуми в серці (в деяких випадках); ритм галопу; дрібнопухирчасті хрипи в нижніх відділах легень; збільшення печінки при пальпації
Пневмоторакс спонтанний / унаслідок травми	раптовий початок, звичайно після значної травми грудної клітки; коробковий або тимпанічний звук при перкусії з одного боку; зміщення середостіння в бік, протилежний боку ураження
Синдром абдомінального болю	кашель; значне притуплення на боці ураження; тахіпноє; ослаблене дихання або бронхофонія на боці притуплення
Риносинусит	закладеність носа; виділення з носа (переднє або заднє затікання); головний біль, біль у проєкції пазух; відсутність аускультативних змін у легенях; кашель посилюється в горизонтальному положенні
Пухлина легень	в анамнезі тривалий субфебрилітет, загальне нездужання, постійне підкашлювання; можливе кровохаркання; відсутність рентгенологічної динаміки кулеподібної тіні на тлі антибіотикотерапії

Таблиця 10

Оцінка тяжкості стану

Пацієнти	Легкий та середньотяжкий перебіг	Тяжкий перебіг
Новонароджені	Температура <38,5°C Частота дихання <50/хв Легке втягування груднини Апетит у дитини не порушений	Температура >38,5 °C Частота дихання >70/хв Виразене втягування груднини Роздування крил носа Ціаноз Періоди апное Клетотливе дихання Відмова від смоктання Тахікардія* Капілярне наповнення ≥ 2 с
Діти	Температура <38,5°C Частота дихання <50/хв Легке утруднення дихання Відсутність блювання	Температура >38,5 °C Частота дихання >50/хв Тяжке утруднення дихання Роздування крил носа Ціаноз Клетотливе дихання Ознаки дегідратації Тахікардія* Капілярне наповнення >2 с

Примітка: * – визначення тахікардії, змінюються залежно від віку й температури тіла [67(II)].

Дихальна недостатність – це клінічний стан, що характеризується недостатньою оксигенацією, вентиляцією або і тим і іншим. Часто ДН є останньою стадією РДС. Однак за порушення регуляції дихання центральною нервовою системою респіраторне зусилля в дитини з ДН може бути слабким або зовсім відсутнім. Діагноз ДН можна запідозрити на основі клінічних знахідок. Але для підтвердження ДН може знадобитися дослідження газів артеріальної крові (АВГ), що не завжди доступно.

Запідозрити діагноз ДН можна на основі таких клінічних даних:

виражене тахіпное (на початку);

брадикардное, апное (на початку);

тахікардія (на початку);

брадикардія (в кінці);

збільшення, зменшення або відсутність респіраторного зусилля;

ціаноз;

Таблиця 11

Педіатричний стандарт оцінки тяжкості стану

Критерії тяжкості	Легкий перебіг	Середньотяжкий перебіг	Тяжкий перебіг
Робота дихання	Не збільшена або помірно підсилена	Помірно підсилена	Сильно підсилена, у старших дітей може спостерігатися парадоксальне дихання
Оцінка респіраторного дистресу (ПСОТС)	Блакитна зона ПСОТС	Жовта зона ПСОТС	Червона зона ПСОТС
Частота дихальних рухів	У межах вікової норми	Вище вікової норми	Вище вікової норми і продовжує зростати та/або є ознаки виснаження
	Біла зона ПСОТС	Жовта зона ПСОТС	Червона зона ПСОТС
Система кровообігу та частота серцевих скорочень	Немає тахікардії	Є тахікардія	Шок
	Біла зона ПСОТС	Жовта зона ПСОТС	Червона зона ПСОТС
Сатурація	$\geq 95\%$ при диханні атмосферним повітрям	$\leq 95\%$ при диханні атмосферним повітрям	Неможливість підтримувати $SpO_2 \leq 95\%$ при диханні потоком кисню 6 л/хв АБО Червона зона ПСОТС ($\leq 90\%$ при диханні атмосферним повітрям)
	Біла зона ПСОТС	Жовта зона ПСОТС	
Блювання	Відсутнє	$\leq 95\%$ при диханні атмосферним повітрям	Може спостерігатися
		Жовта зона ПСОТС	
Соціальні умови	Родина може забезпечити належне спостереження вдома	Родина не може забезпечити належного спостереження вдома	Не розглядається

ослаблення або відсутність дихальних шумів;
оглушення, кома.

Причинами ДН можуть бути обструкція верхніх або нижніх дихальних шляхів, паренхіматозне захворювання легень і порушення регуляції дихання (наприклад, апное або поверхневе, рідкісне дихання). Якщо респіраторне зусилля недостатнє, ДН може мати місце без типових симптомів РДС.

Чіткі критерії ДН встановити тяжко, оскільки вихідні показники функції дихання (тобто до захворювання) окремо взятої дитини можуть відрізнятися від норми. Наприклад, у немовляти з вродженою вадою серця синього типу і вихідним насиченням кисню в артеріальній крові (SaO_2) 75% немає ДН. Однак у дитини з вихідною нормальною функцією серця і легень той самий ступінь гіпоксемії є ознакою ДН.

З функціональної точки зору, ДН можна охарактеризувати як клінічну ситуацію, що потребує втручання для запобігання зупинки дихання і зупинки серця.

Тяжкість РДС визначають за допомогою таблиці 12 (https://www.slhd.nsw.gov.au/btf/pdfs/charts/SPOC/POC_U3M.pdf, копія з екрана від 25.01.2018).

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Клінічні особливості легкої пневмонії:

температура часто $<38,5^\circ\text{C}$;
симптоми ДН не тяжкі або відсутні;
можливе підвищення частоти дихальних рухів, але ознаки задишки відсутні;
сатурація при диханні атмосферним повітрям $\geq 94\%$;
відсутній ціаноз;
відсутня тахікардія;
дитина жвава;
дитина здатна нормально споживати їжу та пити.

Клінічні особливості тяжкої пневмонії:

температура часто $>38,5^\circ\text{C}$;
ДН від помірної до тяжкої;
тахіпноє та помірне/значне посилення роботи дихання;
можливе «хриплячи» дихання, роздування крил носа або апное;
можливий ціаноз;
при гіпоксії можливе порушення психічного стану (збудження або млявість);
можлива тахікардія;
дитина може відмовлятися від їжі або вживання рідини.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

6.2. Які орієнтири для направлення до лікарні та госпіталізації?

Направлення до лікарні зазвичай відбувається, коли лікар загальної практики оцінює перебіг захворювання як такий, що потребує госпіталізації. Крім оцінки тяжкості перебігу, приймаючи рішення щодо направлення до лікарні, слід брати до уваги будь-який із фонових факторів ризику, які може мати дитина, а також здатність батьків/опікунів виконувати призначення лікаря в домашніх умовах. На це рішення може вплинути ступінь стурбованості батьків.

Інколи батьки/опікуни приносять дитину безпосередньо до відділу невідкладної допомоги лікарні. У цих умовах лікар стаціонару може мати справу з дітьми з легким перебігом захворювання, які можуть отримувати лікування амбулаторно. Деякі діти з тяжким перебігом захворювання потребують госпіталізації. Одне з ключових показань для госпіталізації — гіпоксемія. У дослідженні, проведеному в країнах, що розвиваються, діти з низькою сатурацією мали вищу ймовірність смерті, ніж діти з достатньою оксигенацією [68(II)].

Те саме дослідження показало, що частота дихальних рухів $\geq 70/\text{хв}$ у немовлят віком до 1 року була надійним прогностичним фактором гіпоксемії.

Таблиця 12

Оцінка респіраторного дистресу

Ступінь тяжкості	Легкий	Середній	Тяжкий
Дихальні шляхи	Задишка при напруженні	Задишка в спокої Часткова обструкція дихальних шляхів	Посилення задишки Повна обструкція дихальних шляхів
Поведінка та харчування	Нормально їсть Розмовляє реченнями (якщо вміє)	Деяка роздратованість Важко говорити або плакати Важко нагодувати, знижений апетит	Збудженість / дезорієнтованість Сонливість Неможливість говорити або плакати Відсутність апетиту
Частота дихання	Незначно підвищена	Жовта зона ПСОТС	Червона зона ПСОТС Виснаження, зниження частоти дихання
Участь дихальної мускулатури	Немає/мінімальна	Западання податливих місць грудної порожнини середнього ступеня Западання яремної ямки Роздування крил носа	Значне западання податливих місць грудної порожнини Гаспінг Шумне дихання Значна блідість Ціаноз Відсутність дихальних звуків
Епізоди апное	Немає	Патологічні паузи в диханні	Епізоди апное
Кисень	Не потребує кисню	Гіпоксія середньої тяжкості, що регулюється O ₂ Зростання потреби в кисні	Гіпоксемія може не регулюватися киснем

Не існує жодної єдиної перевіреної системи оцінки тяжкості захворювання для прийняття рішення про направлення до лікарні. У дослідженні, проведеному у відділеннях невідкладної допомоги, вивчали клінічні ознаки, які дали змогу виявити дітей із групи ризику тяжкої інфекції. Такі ознаки, як температура $>39^{\circ}\text{C}$, сатурація $<94\%$, тахікардія та капілярне наповнення >2 с, частіше траплялися при тяжких інфекціях [108(II)]. Відсутність дихальних звуків при аускультатії та притуплення перкуторного тону мають викликати підозру на пневмонію, ускладнену плевральним випотом і повинні розцінюватись як показання для направлення до лікарні [109(III);110(III)]. Є деякі докази того, що додаткову користь може принести оцінка характеру плачу дитини та відповідь на подразники [111(II)]; якщо вони ненормальні та наявні водночас з іншими факторами ризику, то можуть додатково підтверджувати показання для направлення до лікарні.

Загальна оцінка клінічної тяжкості та факторів ризику мають вирішальне значення для виявлення дітей, які можуть потребувати госпіталізації.

Особливості тяжкого захворювання в новонародженого:

- сатурація $<92\%$, ціаноз;
- частота дихальних рухів $>70/\text{хв}$;
- тахікардія, що не відповідає рівню лихоманки (визначення тахікардії змінюється залежно від віку й температури тіла) [67(II)];
- капілярне наповнення >2 с;
- труднощі з диханням;
- епізоди апное, «клекотливе» дихання;
- відмова від смоктання;
- хронічні захворювання (наприклад, вроджені вади серця, хронічна легенева хвороба недоношених, хронічні респіраторні захворювання, що спричиняють розвиток інфекцій, такі як муковісцидоз, бронхоектазії, імунодефіцит).

Особливості тяжкого захворювання в дитини:

- сатурація $<92\%$, ціаноз;
- частота дихальних рухів $>50/\text{хв}$;
- тахікардія, що не відповідає рівню лихоманки (визначення тахікардії змінюється залежно від віку й температури тіла) [67(II)];
- капілярне наповнення >2 с;
- утруднене дихання;
- епізоди апное, «клекотливе» дихання;
- ознаки зневоднення;

є) хронічні захворювання (наприклад, вроджені вади серця, хронічні хвороби легень недоношених, хронічні респіраторні захворювання, що спричиняють розвиток інфекцій, такі як муковісцидоз, бронхоектазія, імунодефіцит).

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:

Рішення про госпіталізацію дитини з пневмонією слід приймати індивідуально залежно від віку й клінічного стану хворого. Госпіталізація необхідна всім немовлятам віком до 3 міс. і дітям будь-якого віку, якщо сім'я не може забезпечити належний догляд і дотримуватися плану лікування вдома.

Додаткові показання для госпіталізації [9,10]:

- а) гіпоксемія (сатурація <93% при диханні атмосферним повітрям);
- б) зневоднення або неможливість підтримувати гідратацію шляхом перорального вживання рідини; у немовлят — неможливість годування;
- в) від помірної до тяжкої ДН: частота дихальних рухів >55/хв у немовлят віком до 12 міс. або частота дихальних рухів >50/хв у дітей старшого віку; утруднене дихання, апное або «хрипляче» дихання;
- г) токсичний вигляд («токсична» дитина виглядає сонливою, пригніченою або драгівливою, блідою, може мати шкірне висипання і/або тахікардію) [11];
- г) наявність станів, які можуть спричинити серйозніший перебіг пневмонії (наприклад, серцево-легеневі хвороби);
- д) наявність ускладнень (наприклад, випоту/емпієми);
- е) неефективність амбулаторної терапії (погіршення стану або відсутність відповіді на лікування протягом 24–72 год).

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Коли дитина або новонароджений з позалікарняною пневмонією потребує госпіталізації? Рекомендації:

1. Діти або немовлята з позалікарняною пневмонією середнього чи тяжкого ступеня, що підтверджено декількома факторами, включаючи ДН та гіпоксію (тривале зниження сатурації периферичної крові [SpO₂] <90% (табл. 13), мають бути госпіталізовані для лікування, що передбачає специфічний педіатричний догляд (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).
2. Немовлят віком до 3–6 місяців із підозрою на бактеріальну позалікарняну пневмонію бажано госпіталізувати (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).
3. Діти та новонароджені з підозрою або із підтвердженою позалікарняною пневмонією, що спричинена патогеном із підвищеною вірулентністю, таким як позалікарняний метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (ПП-MRSA), мають бути госпіталізовані (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).
4. Діти та новонароджені, відносно яких є стурбованість щодо неможливості ретельного спостереження, дотримання терапії чи доведення її до кінця вдома, потребують госпіталізації (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

6.3. Які показання для переведення дитини до відділення інтенсивної терапії?

Існує два основні сценарії, коли дитина потребує лікування в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ): 1) тяжкий перебіг пневмонії, за якого в дитини розвивається серйозна ДН, що потребує допоміжної вентиляції; 2) пневмонія, ускладнена септицемією.

Основні показання для переведення до ВІТ:

- а) неможливість підтримувати сатурацію на рівні >92% при самостійному диханні з додатковою подачею кисню >0,6 (IVb);
- б) шок (IVb);
- в) підвищення частоти дихання та пульсу з клінічними ознаками дистрес-синдрому і виснаження, з або без підвищення парціального тиску двоокису вуглецю в артеріальній крові (IVb);
- г) періодичне апное або зниження частоти дихання і неритмічне дихання (IVb).

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Коли дитина з позалікарняною пневмонією має бути госпіталізована до відділення інтенсивної терапії чи відділення з можливістю постійного кардіореспіраторного моніторингу?

Рекомендації:

1. Дитина має бути госпіталізована до ВІТ якщо вона потребує інвазивної вентиляції легень за допомогою постійного штучного засобу підтримки прохідності верхніх дихальних шляхів (наприклад, за допомогою ендотрахеальної трубки), (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

2. Дитина має бути госпіталізована до ВІТ або відділення з можливістю постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо вона потребує невідкладного застосування неінвазивної вентиляції з позитивним тиском (наприклад, СРАР чи ВІРАР), (*сильна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

3. Дитина має бути госпіталізована до ВІТ або відділення з можливістю постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо в неї загроза розвитку ДН (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

4. Дитина має бути госпіталізована до ВІТ або відділення з можливістю постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо в неї стійка тахікардія, неадекватний артеріальний тиск або дитина потребує фармакологічної підтримки тиску чи рівня перфузії (*сильна рекомендація, докази середньої якості*).

5. Дитина має бути госпіталізована до ВІТ, якщо $SpO_2 < 92\%$ за умови $\geq 50\%$ кисню у вдихуваному повітрі (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

6. Дитина має бути госпіталізована до ВІТ або відділення з можливістю постійного кардіореспіраторного моніторингу, якщо в неї порушення свідомості, будь то чи через гіперкапнію, чи через гіпоксемію у результаті пневмонії (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

7. Шкалу критеріїв тяжкості клінічних проявів (таблиця 10) не слід використовувати як єдиний критерій для госпіталізації у ВІТ, але потрібно застосовувати її в контексті інших клінічних, лабораторних ознак та результатів візуалізаційних методів дослідження (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

Співвідношення артеріального тиску кисню PaO_2 до FiO_2 вказує на ступінь ДН і на порушення дифузії кисню, а разом із клінічним обстеженням посилює точність визначення тяжкості захворювання. Це потребує дослідження газів артеріальної крові та PaO_2 , тому його можна виконати тільки при оцінці тяжкої позалікарняної пневмонії з інтерпретацією співвідношення PaO_2/FiO_2 лікарем, який має досвід у лікуванні дітей з ДН.

Тяжкість пневмонії та потребу в госпіталізації до ВІТ можна частково визначити за відомої етіології захворювання.

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:

6.4. Коли потрібно переглянути ведення дитини?

У дітей з позалікарняною пневмонією, як в амбулаторних умовах, так і в лікарні, слід проводити контрольні огляди. В амбулаторних умовах після початку терапії позалікарняної пневмонії (наприклад, пероральні антибіотики, гідратація та жарознижувальні засоби за необхідності), батьки / опікуни повинні отримати інформацію щодо тих симптомів і ознак, які мають викликати стурбованість. Для виявлення випадків неадекватного лікування інфекції і потреби повторної консультації може бути корисним спостереження за такими трьома групами симптомів:

1) лихоманка: коливання температури до високих значень або стійка лихоманка (температуру слід почати оцінювати через 48 год після початку лікування) (IVb);

2) зусилля при диханні: ознаки того, що дитині стає важче дихати, підвищення частоти дихання, втягування грудної порожнини (IVb);

3) вплив стану дихання: дитина не спокійна і розслаблена, а збуджена і стурбована (IVb).

У лікарні, на додаток до зазначеного вище, слід оцінити життєві показники. Під час медичної оцінки завжди необхідно шукати ознаки наростання інфекції та септицемії, плеврального випоту,

Таблиця 13

Критерії респіраторного дистресу в дітей з пневмонією

Ознаки респіраторного дистресу
Тахіпноє, частота дихання, вдихів/хв*
0–2 місяці: >60
2–12 місяців: >50
1–5 років: >40
>5 років: >20
Задишка
Втягнення (супрастернальне, між- чи підреберне)
Дистантні респіраторні шуми
Роздування крил носа
Апноє
Порушення психічного статусу
SpO ₂ <90% при диханні кімнатним повітрям

Примітка: * – адаптовано з критеріїв ВООЗ.

що може перейти в емпієму плеври [110(III)] і ознак зневоднення. Тривала лихоманка може бути ознакою розвитку емпієми [112(III)], для адекватного лікування якої може знадобитися дренажування [113]. Не варто забувати і про більш рідкісні ускладнення.

Доказова інформація:

Діти з позалікарняною пневмонією можуть звертатися з різноманітними симптомами й ознаками. Глобальна оцінка клінічної тяжкості та факторів ризику має вирішальне значення у виявленні дітей, які потребують госпіталізації (IVb).

Рекомендації:

В амбулаторних умовах дитина, що звертається з тривалою лихоманкою на повторну консультацію до лікаря загальної практики, або за стурбованості батьків з приводу лихоманки, має викликати підозру щодо позалікарняної пневмонії (D).

Ведення дітей з позалікарняною пневмонією, як в амбулаторних умовах, так і в лікарні, повинно бути переглянуте в разі збереження симптомів і/або відсутності відповіді на лікування (D).

Діти з сатурацією <92% мають бути направлені до лікарні для оцінки стану та лікування (B+).

Виявлення при аускультатії відсутності дихальних звуків із притупленням при перкусії повинно викликати підозру на ускладнення пневмонії плевральним випотом і є показанням для направлення до лікарні (B).

Ведення дитини в стаціонарі має бути переглянуте, якщо спостерігається персистенція лихоманки через 48 год після початку лікування, посилюється робота дихання або дитина стає стурбованою/збудженою (D).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

Літературні джерела можна переглянути в оригінальних документах за посиланнями:

British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011:
http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/66/Suppl_2/ii1.full.pdf.

Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia Clinical Practice Guideline:
http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2015_005.pdf.

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:
<https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286>.

Світлій пам'яті професора Коренєва Миколи Михайловича



26 грудня 2020 року пішов із життя доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, талановитий вчений і прекрасний лікар Микола Михайлович Коренєв.

За 64 роки невтомної праці Микола Михайлович пройшов шлях від асистента кафедри госпітальної педіатрії Харківського медичного інституту, який закінчив із відзнакою у 1956 р., до директора Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, якому присвятив понад 40 років.

Професор Коренєв М.М. зробив вагомий внесок у розвиток вітчизняної педіатрії. За його ініціативи і під безпосереднім керівництвом виконані понад 40 фундаментальних, прикладних робіт, у тому числі в межах державних програм, спрямованих на вирішення актуальних питань формування здоров'я дитячого населення України в сучасному соціумі, поширеності

і структури захворювань дітей промислового міста та сільської місцевості, тих, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, збройного конфлікту на Сході України, дітей-сиріт, профілактиці, діагностиці, лікуванню тяжких соматичних захворювань у дитячому віці, розробленні профілактично-оздоровчих і реабілітаційних заходів, удосконаленню медичної допомоги дітям шкільного віку і підліткам.

Микола Михайлович був цілеспрямованою, наполегливою, рішучою, енергійною людиною, досвідченим і талановитим керівником, здібним організатором. Багато років очолював проблемну комісію МОЗ і НАМН України «Охорона здоров'я дітей

шкільного віку та підлітків», був членом двох спеціалізованих вчених рад, правління Харківського медичного товариства, віцепрезидентом Харківської асоціації педіатрів, головою Харківського обласного відділення Українського дитячого фонду, членом редколегії багатьох медичних журналів. Неодноразово обирався народним депутатом районної ради, де очолював комісію з охорони здоров'я.

Під його керівництвом Інститут став не тільки провідною в галузі і відомою в Україні та за її межами науково-дослідною установою, але й набув нового якісного статусу сучасного дослідницького центру, де плідно вирішуються актуальні питання профілактики, діагностики, лікування, реабілітації і диспансерного спостереження дітей та підлітків із важкими хронічними соматичними захворюваннями, порушеннями статевого розвитку, психоневрологічними розладами, розробляються профілактично-оздоровчі програми для школярів, здійснюється науковий супровід державних програм. Вміння ставити масштабні завдання і створювати доброзичливу, ділову, творчу атмосферу в колективі для їх вирішення, щирість у стосунках із людьми і водночас наполегливість і вимогливість дали змогу за роки його керівництва Інститутом створити

колектив однодумців та професіоналів, виховати плеяду талановитих науковців. За роки його керівництва в Інституті підготовлено 19 докторів і 77 кандидатів медичних наук, майже третина з них — його учні. Він був надійним, мудрим порадиником, завжди готовим прийти на допомогу в будь-якій ситуації.

Наукові здобутки М.М. Коренева висвітлені у 460 працях, у тому числі 12 монографіях, довідниках, посібниках, багатьох авторських свідоцтвах і патентах.

За сумлінну працю, вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки, активну громадську діяльність професор Коренев М.М. удостоєний почесного звання «Заслужений діяч науки і техніки України», двічі нагороджений орденом «Знак пошани», знаком «Відмінник охорони здоров'я», срібною медаллю за кращий інноваційний проект у галузі медицини Східного регіону України, цінним подарунком Верховної Ради України, медаллю «Чорнобильська пошана», нагрудним знаком «За сумлінну працю», його діяльність неодноразово відмічалася грамотами органів державної влади: Національної академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства праці та соціальної політики України, Харківської обласної та міської ради.

*Нестерпно важка втрата лягла на плечі всіх тих,
хто знав і любив цю людину. Добра пам'ять про Миколу Михайловича
залишиться в серцях усіх, кому пощастило зустрітися на його шляху.*

*Пам'ятаємо, любимо, сумуємо...
Щире співчуття рідним та близьким...*



від **45** кг¹ ◀



від **15** кг² ◀



від **5** до **15** кг³ ◀



Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01, необмежений з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/02, необмежений з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01, необмежений з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки^{1, 5}

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піддерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербїж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁵.

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4 Оцінка взаємозамінності Азімеда — біоеквівалентність доведена! І. А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. биол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайська, Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорація «Артеріум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:

- 1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;
- 2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.01.2021 р.

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2, 3}

Склад. Діюча речовина⁴: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг.

Допоміжні речовини⁴: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма⁴. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група⁴. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання⁴. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піддерматози.

Протипоказання⁴. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції⁴. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁴.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галічфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

квітень

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

27

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалМЕД»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

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

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

30 Гал-ЕКСПО®
ВИСТАВКОВИЙ СЕЗОН®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

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

