

9 771992 591005 >

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

3(99)/2019

Подписной индекс 09850



КИЕВ 2019

Лаферобіон®

НЕХАЙ ДІТИ РОСТУТЬ БЕЗ ГРИПУ ТА ЗАСТУД!*

Для профілактики
та лікування ГРВІ

Лаферобіон® - прискорить
одужання та зміцнить імунітет



* Вислів «Нехай діти ростуть без грипу та застуд!» використовується як побажання здоров'я.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лаферобіон® (каплі назальні, спрей назальний, супозиторії 150 000 та 500 000МО). Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Інформація надана скорочено. Р.П. №UA/13779/02/01, №UA/13779/03/01 згідно Наказу МОЗ України №661 від 09.10.2015 р. Р.П. №UA/13779/01/02, №UA/13779/01/01 згідно Наказу МОЗ України №513 від 21.07.2014 р. Виробник: ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА"», Україна, м. Біла Церква, вул. Київська, 37. Тел.: +38 (044) 277-36-10. Вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку

biopharma

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №Н050/01/UA* №Н150/01/UA.
Виробник - Лабораторія УРГО, Франція. Є протипоказання.

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

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

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BAKHTIYAROVA D.O.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkoi 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)

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y., the Published since December 2003 y.

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Publishing frequency – 8 Times/Year

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine No. 1222 from 07.10.2016

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.4 from 10.04.2019

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol No.2 from 26.02.2019

Passed for printing 25.04.2019

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»
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.26.04/01 from 26.04.2019
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2019
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2019
© Bakhtiyarova D.O., 2019

Journal «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

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

Attention! Subscribe to journal «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850

Kiev 2019

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

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
БАХТИЯРОВА Д.О.

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Главный редактор

Чернышова Л.И., доктор мед. наук, профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Валиулис А., профессор, Генеральный директор клиники астмы, аллергии и хронических заболеваний легких, Генеральный директор EduCom (последипломное образование), Член Исполнительного комитета и казначей Европейской академии педиатрии (EAP/UEMS-SP), г. Вильнюс, Литва

Главный научный консультант

Антишкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Заместитель главного редактора

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Научный редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Директор проекта Д.О. Бахтиярова

Выпускающий редактор И.А. Шейко

Верстка и дизайн В.С. Щербатых

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абатуров А.Е. (Днепр, Украина)
Аряев Н.Л. (Одесса, Украина)
Банадьга Н.В. (Тернополь, Украина)
Бекетова Г.В. (Киев, Украина)
Богмат Л.Ф. (Харьков, Украина)
Вайлделене Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Венгрия)
Волоха А.П. (Киев, Украина)
Геппе Н.А. (Москва, Россия)
Горюнов Н.Г. (Киев, Украина)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Германия)
Дудник В.М. (Винница, Украина)
Емец И.Н. (Киев, Украина)
Зайченко А.В. (Киев, Украина)
Зволинска Д. (Вроцлав, Польша)
Иванов Д.Д. (Киев, Украина)
Испаева Ж.Б. (Алмааты, Казахстан)
Квашнина Л.В. (Киев, Украина)
Козлов Р.С. (Смоленск, Россия)

Козьявкин В.И. (Киев, Украина)
Косаковский А.Л. (Киев, Украина)
Крамарев С.А. (Киев, Украина)
Куртяну А.М. (Кишинев, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франция)
Ливи П. (Флоренция, Италия)
Линне Т. (Стокгольм, Швеция)
Майданник В.Г. (Киев, Украина)
Мазур А. (Варшава, Польша)
Марушко Ю.В. (Киев, Украина)
Мизерницкий Ю.Л. (Москва, Россия)
Моиссенко Р.А. (Киев, Украина)
Наконечная А. (Ливерпуль, Великобритания)
Няньковский С.Л. (Львов, Украина)
Овчаренко Л.С. (Запорожье, Украина)
Осидак Л.В. (С.-Петербург, Россия)
Охотникова Е.Н. (Киев, Украина)
Пагава К.И. (Тбилисси, Грузия)
Пилософф В. (София, Болгария)

Проданчук Н.Г. (Киев, Украина)
Пузинович-Змонарска А. (Вроцлав, Польша)
Розенталь М. (Лондон, Великобритания)
Симанис Р. (Рига, Латвия)
Слабий Г.А. (Ужгород, Украина)
Смян А.И. (Сумы, Украина)
Уманец Т.Р. (Киев, Украина)
Урбанас В. (Вильнюс, Литва)
Усонис В. (Вильнюс, Литва)
Халджианис А. (Никосия, Кипр)
Хусаин Ш. (Лондон, Великобритания)
Чернышов В.П. (Киев, Украина)
Шадрин О.Г. (Киев, Украина)
Шедер О. (Стокгольм, Швеция)
Шишко Г.А. (Минск, Беларусь)
Шулько Е.Е. (Киев, Украина)
Янковский Д.С. (Киев, Украина)

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

Свидетельство о государственной регистрации СМИ КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Издаётся с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий

Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол №4 от 10.04.2019 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол №2 от 26.02.2019 г.

Подписано к печати 25.04.2019 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,
«Современная педиатрия»
а/я 80, г. Киев-211, Украина, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,
Общий тираж 8 000 экз.
Зак. № 26.04/01 от 26.04.2019
Отпечатано с готовых фотоформ
в типографии «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44
Свидетельство субъекта издательского дела:
А00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Все статьи рецензированы. Полная или частичная перепечатка и тиражирование каким-либо образом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только по письменному разрешению редакции. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2019

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2019

© Бахтиярова Д.О., 2019

**Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия» Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 09850**

Журнал «Современная педиатрия» реферируется Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические, реферативные и поисковые базы данных:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,

РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,

Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI. Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

Киев 2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

3(99)/2019

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Колоскова О.К., Иванова Л.А., Горбатиук І.Б.
**Етіологічна діагностика гострого
тонзилофарингіту у дітей**

Шевчук Д.В.
**Проблема бульозного циститу
у дітей із нервово-м'язовою
дисфункцією сечового міхура**

Раус І.В.
**Імунітет до *Haemophilus influenzae* типу b
та кашлюка у дітей з ВІЛ-інфекцією**

Говсеєв Д.О.
**Прогнозування повторних ускладнень гестації
у жінок із високим перинатальним ризиком**

Колоскова О.К., Мислицька Г.О.,
Білоус Т.М., Тарнавська С.І.
**Клінічно-спірографічні особливості
коморбідності atopічної бронхіальної астми
з алергічним ринітом у шкільному віці**

ОБЗОРЫ

Маменко М.Є.
**Субклінічний гіпотиреоз у вагітних
та дітей: діагностика і лікування з огляду
на сучасні рекомендації**

Косминіна Н.С.
Лихоманка невідомого походження у дітей

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Казичька Н.М., Степаненко Т.І., Дробич С.О.
**Особливості перебігу неонатального
гемохроматозу: клінічний випадок**

ORIGINAL ARTICLES

8 *Koloskova O.K., Ivanova L.A., Horbatiuk I.B.*
**Etiological diagnostics
of acute tonsillopharyngitis in children**

13 *Shevchuk D.V.*
**The problem of cystitis cystica et glandularis
In Children With Neuromuscular Dysfunction
Of The Bladder**

18 *Raus I.V.*
**Immunity to *Haemophilus influenzae* type b
and pertussis in HIV-infected children**

25 *Govseev D.A.*
**Forecasting of repeated complications
at women with high perinatal risk**

30 *Koloskova O.K., Myslytska H.O.,
Bilous T.M., Tarnavska S.I.*
**Clinically-spirographic features
atopic bronchial asthma comorbidity
with allergic rhinitis at school age**

REVIEWS

35 *Mamenco M.E.*
**Subclinical Hypothyroidism in Pregnant Women
and Children: Diagnosis and Treatment, Taking
into Account Modern Recommendations**

44 *Kosmyynina N.S.*
Fever of unknown origin in children

CLINICAL CASE

50 *Kazytska N.M., Stepanenko T.I., Drobich S.O.*
**Features of the course of neonatal
hemochromatosis: a clinical case reporte**

МАМИ ДЯКУЮТЬ -
СІДНИЧКИ РАДІЮТЬ¹ - Пантестин
Дарниця®

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА

Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



¹В даному рекламному сюжеті використовуються рекламні слогани.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань "Вибір року в Україні" 2016, 2017 і 2018 рр. www.choice-of-the-year.com.ua

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/1602/01/01. Відпускається без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією на лікарський засіб. Зберігати у недоступному для дітей місці.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Стоєва Т.В., Федін М.В.

Профілактика рецидивної інфекції сечової системи у дітей із застосуванням імуномодуляторів мікробного походження

Беялов В.Г., Яничек Б.

Працевлаштування медичних працівників з третіх країн у Словаччині

Крамарьов С.О., Закордонць Л.В., Євтушенко В.В.

Використання розчину для оральної регідратації (оральної регідратаційної солі) з додаванням пробіотичного штаму для лікування дітей із гострою інфекційною патологією

Цимбаліста О.Л., Митник Н.Я.

Актуальні проблеми діагностики і лікування окремих спадкових захворювань легень у дітей (лекція)

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ

Бронхиолит у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

56 Stoieva T.V., Fedin M.V.

Prevention of recurrent urinary tract infections in children using immunomodulators of microbial origin

62 Belyalov V., Janicheck B.

Employment of medical workers from three countries in Slovakia

66 Kramarov S.O., Zakordonets L.V., Yevtushenko V.V.

Using oral rehydration solution (oral rehydration salt) with the addition of probiotic strain for the treatment of children with acute infectious pathology

74 Tsimbalista O.L., Mytnyk N.Ya.

Relevant problems of diagnosis and treatment of certain hereditary lung diseases in children (lecture)

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

81 Bronchiolitis in children

Evidence-based clinical guidelines

Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



15-16 Листопада 2019

Україна, Київ • Chamber Plaza • вул. Велика Житомирська, 33

NOVEMBER 15-16, 2019

Ukraine, Kyiv • Chamber Plaza • 33, Velyka Zhytomyrska Str.

2nd International Congress
RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

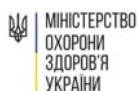
ANTIBIOTIC



RESISTANCE

II Міжнародний Конгрес
РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ

ОРГАНІЗАТОРИ
ORGANIZERS



ГО «УАДВА»
Українська асоціація за доцільне
використання антибіотиків



СХВАЛЕНО
APPROVED BY



ОРГАНІЗАТОРИ СМЕ
CME ORGANIZERS

siyemí



antibiotic-congress.com

УДК 616.321/.322-002.1-02-07-053.2

О.К. Колоскова, Л.А. Иванова, І.Б. Горбатюк Етіологічна діагностика гострого тонзилофарингіту у дітей

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):8-12; doi 10.15574/SP.2019.99.8

Мета: вивчити етіологічну діагностику гострого тонзилофарингіту (ГТФ) у дітей та встановити діагностичну цінність загальноклінічних і параклінічних показників у верифікації тонзилофарингітів нестрептококової етіології для оптимізації лікування.

Матеріали і методи. Обстежено 102 дитини з ГТФ. За результатами засівів із тонзиллярної поверхні на бета-гемолітичний стрептокок групи А сформовано дві клінічні групи спостереження: першу (I) склали 68 хворих на нестрептококовий гострий тонзилофарингіт, другу (II) — 34 дитини, у яких висівався бета-гемолітичний стрептокок групи А.

Результати. Попри відсутність суттєвих відмінностей у клінічних проявах захворювання, у перший день госпіталізації вони були виразнішими у дітей зі стрептококовим ГТФ. Провідним симптомом стало підвищення температури тіла, яка у 20,9% хворих I групи була субфебрильною та у половині (50,7%) випадків перевищувала 38,5°C. У пацієнтів II клінічної групи така температурна реакція відмічалася у 36,1% ($p < 0,05$) та у 57,6% спостережень ($p > 0,05$). Наявність кашлю у дітей із запаленням піднебінних мигдаликів свідчила про нестрептококову етіологію запального процесу зі специфічністю тесту 70,5% та передбачуваною цінністю позитивного результату 60,0% (95% ДІ 46,4–72,6). На початку захворювання виразність ексудативного компоненту ГТФ у обстежуваних дітей суттєво не відрізнялася і становила $2,6 \pm 0,17$ бала у хворих I клінічної групи та $2,9 \pm 0,23$ бала у дітей групи порівняння ($p > 0,05$). У дітей I клінічної групи лейкоцитоз периферичної крові більше 10,0 Г/л виявлено у 29,4% випадків, паличкоядерні нейтрофіли більше 15,0% — у 47,1% випадків, сегментоядерні більше 50,0% — у 48,5% спостережень, у хворих на стрептококовий тонзилофарингіт наведені маркери лейкограми периферичної крові визначалися відповідно у 44,1% ($p < 0,05$), 38,2% ($p > 0,05$), 41,1% ($p > 0,05$) спостережень.

Висновки. У пацієнтів із нестрептококовим ГТФ вірогідно рідше визначалася фебрильна температура тіла (ВШ=4,1) і несуттєво рідше мав місце набряк і нашарування на мигдаликах (ВШ=1,7), збільшення і болючість шийних лімфатичних вузлів, наявність кашлю.

Ключові слова: гострий тонзилофарингіт, діти, клінічні прояви.

Etiological diagnostics of acute tonsillopharyngitis in children

O.K. Koloskova, L.A. Ivanova, I.B. Horbatiuk

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

Objective: to study etiological diagnostics of acute tonsillopharyngitis in children and determine diagnostic value of the common clinical and paraclinical indices in verification of non-streptococcal etiology of tonsillopharyngitis in order to improve its treatment.

Materials and methods. 102 children with tonsillopharyngitis were examined. Two clinical groups of observation were formed on the basis of the results of analyses of inoculations from tonsillar surface on beta-hemolytic group A streptococcus. The first group (I) included 68 patients with non-streptococcal acute tonsillopharyngitis, and the second one (II) included 34 children with found inoculated beta-hemolytic group A streptococcus — streptococcal acute tonsillopharyngitis (sATP).

Results. In spite of lack of considerable differences in clinical manifestation of acute tonsillopharyngitis (ATP), on the moment of admission they were more pronounced in children with streptococcal ATP. The main sign was increased body temperature, which was low-grade in 20.9% of patients from I group, and in 50.7% of cases it was higher than 38,5°C. The representatives of II group developed such fever in 36.1% ($P < 0.05$) and in 57.6% of observations ($P > 0.05$) respectively. Cough available in children with inflammation of the palatine tonsils was indicative of non-streptococcal etiology of the inflammatory process with the test specificity 70.5% and predicted value of a positive result 60.0% (95% CI 46.4–72.6). At the onset of the disease, the exudate component of ATP was pronounced practically similarly in children from the groups of comparison. It was (score) in patients from I clinical group 2.6 ± 0.17 , and 2.9 ± 0.23 in children from the group of comparison ($P > 0.05$). In children from I clinical group peripheral blood leukocytosis more than 10.0 g/L was found in 29.4% cases, stab neutrophils more than 15.0% — in 47.1% cases, segmental leukocytes more than 50.0% — in 48.5% cases. In patients suffering from streptococcal tonsillopharyngitis the above markers of the peripheral blood leukogram were found to be in 44.1% ($P < 0.05$), 38.2% ($P > 0.05$), 41.1% ($P > 0.05$) of cases respectively.

Conclusion. In patients with non-streptococcal acute tonsillopharyngitis febrile body temperature was found reliably rarely (OR=4.1), swelling and coating of tonsils (OR=1.7), enlargement and painfulness of the cervical lymph nodes, cough were found less frequently.

Key words: acute tonsillopharyngitis, children, clinical signs.

Этиологическая диагностика острого тонзиллофарингита у детей

Е.К. Колоскова, Л.А. Иванова, І.Б. Горбатюк

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

Цель: изучить этиологическую диагностику острого тонзиллофарингита (ОТФ) у детей и установить диагностическую ценность общеклинических и параклинических показателей в верификации нестрептококковой этиологии тонзиллофарингита для оптимизации лечения.

Материалы и методы. Обследовано 102 ребенка с ОТФ. На основании результатов посевов с тонзиллярной поверхности на бета-гемолитический стрептококк группы А сформированы две клинические группы наблюдения: первую (I) составили 68 больных нестрептококковым ОТФ, а вторую (II) — 34 ребенка, у которых высевался бета-гемолитический стрептококк группы А.

Результаты. Несмотря на отсутствие существенных различий в клинических проявлениях заболевания, в первый день госпитализации они были выразительнее у детей со стрептококковым ОТФ. Основным симптомом стало повышение температуры тела, которая у 20,9% больных I группы была субфебрильной, а в 50,7% случаев превышала 38,5 С. У представителей II группы такая лихорадка встречалась у 36,1% ($p < 0,05$) и в 57,6% наблюдений ($p > 0,05$). Присутствие кашля у детей с воспалением небных миндалин свидетельствовало о нестрептококковой этиологии воспалительного процесса со специфичностью теста 70,5% и предсказуемой ценностью положительного результата 60,0% (95% ДИ 46,4–72,6). В дебюте заболевания выраженность эксудативного компонента ОТФ у детей групп сравнения существенно не отличалась и составила $2,6 \pm 0,17$ балла у больных I клинической группы и $2,9 \pm 0,23$ балла у детей группы сравнения ($p > 0,05$). У детей I клинической группы лейкоцитоз периферической крови более 10,0 г/л встречался в 29,4% случаев, палочкоядерные нейтрофилы более 15,0% — в 47,1% случаев, сегментоядерные больше 50,0% — в 48,5% наблюдений, у больных со стрептококковым тонзиллофарингитом приведенные маркеры лейкограммы периферической крови определялись в 44,1% ($p < 0,05$), 38,2% ($p > 0,05$), 41,1% ($p > 0,05$) наблюдений.

Выводы. У пациентов с нестрептококковым ОТФ достоверно реже определялась фебрильная температура тела (ОШ=4,1) и несуттєво реже имел место отек и наслоения на миндалинах (ОШ=1,7), увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, наличие кашля.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, дети, клинические проявления.

Вступ

Інфекції дихальних шляхів, зокрема гострий тонзиліфарингіт (ГТФ), є однією з основних причин для призначення антибактеріальних препаратів в амбулаторних умовах, частота яких досягає 75% [4,9]. Переважна більшість випадків ГТФ має вірусне походження (риновіруси, аденовіруси, ентеровіруси, грип, парагрип, вірус Епштейна—Барр), тому не потребує призначення етіотропної терапії. Серед бактеріальних збудників найважливіше значення має бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), з яким пов'язано від 5% до 15% випадків ГТФ у дорослій популяції і 20–30% у дітей [5,7]. Ряд авторів вказують на певну роль інших бактеріальних збудників, таких як стрептококи групи С і G, *Streptococcus pneumoniae* [6], *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydophila pneumoniae* [8]. У якості чи не єдиного показання до системної протимікробної терапії в імунокомпетентних осіб розглядається стрептококовий (БГСА) генез запалення (за винятком вкрай рідкісних випадків дифтерії, гонококового тонзиліту). Відсутність доказів участі вищеперелічених мікроорганізмів у формуванні ускладнень ГТФ і практична неможливість диференціювати носійство подібної флори від її безпосереднього етіологічного значення змушують з певною часткою критики ставитися до необхідності проведення антибактеріальної терапії [3].

Клінічні симптоми ГТФ, спричиненого БГСА, та ГТФ іншої етіології досить схожі, проте можна виділити деякі особливості [2]. Стрептококовому ГТФ притаманна раптова поява болю в горлі, вік 5–15 років, лихоманка $>38^{\circ}\text{C}$, головний біль, нудота, блювота, біль у животі, яскрава гіперемія мигдаликів, піднебінних дужок, задньої стінки глотки, нерівні нашарування на мигдаликах, петехії на твердому піднебінні, підщелепний лімфаденіт, сезонність — зима і рання весна, контакт з хворим на тонзиліт. Щодо ознак, які б вказували на нестрептококову етіологію ГТФ, можна віднести кон'юнктивіт, ларингіт, осиплість голосу, кашель, нежить, діарею, афтозний стоматит, вірусну екзантему [5].

Водночас етіологічна діагностика ГТФ, яка б ґрунтувалася лише на клініко-епідеміологічних даних, не завжди можлива. Для достовірного виявлення етіологічного чинника ГТФ у дітей використовують бактеріологічне дослідження, яке є «золотим стандартом» діагностики ГТФ, однак цей метод є трудомістким

і високовартісним [13]. Але одним з найбільш вагомих його недоліків є те, що його результати, як правило, доступні лікарю через 2–3 доби після забору матеріалу. У зв'язку з цим лікар приймає рішення про призначення або непризначення антибіотика, як правило, на підставі скарг пацієнта і даних огляду, що призводить до високої частоти необґрунтованого призначення антибактеріальних засобів, а це, в свою чергу, супроводжується цілим рядом негативних наслідків — від розвитку небажаних лікарських реакцій у даного конкретного пацієнта до зростання антибіотикорезистентності бактеріальних патогенів у популяції в цілому [1,14].

Таким чином, актуальним та перспективним є пошук нових діагностичних критеріїв, які б дали змогу ранньої диференціальної діагностики ГТФ бактеріальної та вірусної етіології, і, тим самим, підвищили ефективність стартової терапії при даній патології у дітей.

Метою роботи було вивчення етіологічної діагностики ГТФ у дітей та встановлення діагностичної цінності загальноклінічних і параклінічних показників у верифікації нестрептококової етіології тонзиліфарингітів для оптимізації їх лікування.

Матеріал і методи дослідження

В умовах відділення крапельних інфекцій КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці обстежено 102 дитини з ГТФ. На підставі аналізу результатів засівів із тонзиллярної поверхні на БГСА сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу (I) утворили 68 хворих на нестрептококовий ГТФ (нГТФ), а другу (II) сформували 34 дитини, у яких висівався БГСА — стрептококовий ГТФ (сГТФ). Середній вік пацієнтів обох груп становив $8,63 \pm 0,49$ (95% ДІ 7,65–9,61) року. Частка хлопчиків серед хворих I клінічної групи становила 52,2%, серед дітей II групи — 38,2% ($p > 0,05$). За основними клінічними характеристиками групи були порівнянними.

Усім дітям при госпіталізації до стаціонару проведено клінічне обстеження, яке передбачало оцінку клінічних симптомів у балах за констеляційним принципом таким чином, що по мірі наростання важкості перебігу ГТФ збільшувалася сума балів виразності симптомів. Як допоміжні параклінічні критерії підтвердження нестрептококової етіології ГТФ у пацієнтів груп порівняння аналізували показники загального аналізу крові. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської

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

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v 6.0. Для встановлення діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СП), передбачувану позитивну (ППЦ) та негативну цінність (НПЦ). З позиції клінічної епідеміології оцінювали атрибутивний та відносний ризику, а також співвідношення шансів з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Критичний рівень значущості «р» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні прийняли рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

На час госпіталізації у I клінічній групі діагноз ГТФ встановлено у 73,1±5,37% хворих, у решти дітей (26,9±5,37%) визначалася комбінація тонзиліту з фарингітом чи ринофарингітом. У II клінічній групі хворі з такими діагнозами становили 87,5±5,67% (р=0,05) та 12,5±5,67% спостережень (р=0,05) відповідно. У I клінічній групі катаральна форма ГТФ спостерігалася у 32,8±5,69% дітей, а ексудативний тонзилофарингіт – у решти 67,2±5,69% хворих. У групі II наведені форми ГТФ мали місце у 24,2±7,35% та у 75,7±7,35% спостережень (р>0,05).

Аналіз клінічних проявів ГТФ не виявив суттєвих відмінностей у запаленні мигдаликів на початку захворювання нестрептококової та стрептококової етіології, однак у пацієнтів з сГТФ вони були виразнішими. Впродовж лікування виразність симптомів ГТФ була майже однаковою, а їх оцінка майже збігалася. Так, у I клінічній групі кількість дітей з клінічними проявами тонзилофарингіту з оцінкою більше 45 балів при госпіталізації становила 29 хворих (43,3±6,01%), а у II групі – 15 дітей (45,5±8,54%, р>0,05).

Провідним симптомом було підвищення температури тіла, яка у 20,9% хворих I групи була субфебрильною та у половині (50,7%) випадків перевищувала 38,5°C. У пацієнтів II клінічної групи така температурна реакція відмічалася у 36,1% та у 57,6% спостережень відповідно. Субфебрильна температура тіла дебюту захворювання з високою специфічні-

стю (93,9%), проте низькою чутливістю (20,9%), свідчила на користь нестрептококового тонзиліту. Враховуючи, що у 80% випадків спостерігалися хибно-негативні результати даного показника, на нашу думку, недоцільно використовувати його значення у якості етіологічного ідентифікатора ГТФ, а отже проводити подальше лікування без застосування антибіотиків.

Вважається, що скарги на кашель не притаманні хворим на ГТФ стрептококової етіології [12]. У нашому дослідженні наявність кашлю у дітей з ознаками запалення піднебінних мигдаликів свідчила про нестрептококову етіологію запального процесу зі специфічністю тесту 70,5% та передбачуваною цінністю позитивного результату 60,0% (95% ДІ 46,4–72,6). Посттестова вірогідність нГТФ у даних хворих підвищувалася на 10,0%, а відношення шансів вказаної події становило 1,8 (95% ДІ 1,0–3,3). Однак слід зазначити, що використання даного симптому як діагностичного тесту у виявленні нГТФ супроводжувалося у 64,7% випадків хибно-негативними результатами.

Попри те, що на початку захворювання прояви інтоксикаційного синдрому загалом не мали суттєвих відмінностей у дітей груп порівняння, його відсутність була більш притаманною хворим на нГТФ. Так, відсутність виразного інтоксикаційного синдрому свідчила про нестрептококову етіологію захворювання зі специфічністю тесту 91,4% і передбачуваною цінністю позитивного результату 75,2%. Однак діагностична значущість даного тесту суттєво обмежувалася його низькою чутливістю (4,0%). На противагу цьому відсутність виразного головного болю з чутливістю 76,8% та передбачуваною цінністю від'ємного результату 61,5%, проте низькою специфічністю 15,6%, свідчила про наявність нГТФ.

Таким чином, відсутність у хворого на ГТФ виразних симптомів інтоксикації та головного болю були більш притаманні нГТФ. У цьому відношенні наші дані збігаються з даними літератури [7,12].

Вважається, що чим виразніші нашарування на піднебінних мигдаликах, тим більша ймовірність, що ГТФ зумовлений БГСА [10]. Проте, за нашими даними, даний симптом захворювання володіє досить обмеженим значенням у визначенні етіології ГТФ. Так, на початку захворювання виразність ексудативного компонента ГТФ у обстежуваних дітей суттєво не відрізнялася і становила у хворих I клінічної

групи $2,6 \pm 0,17$ бала, а у дітей групи порівняння — $2,9 \pm 0,23$ бала ($p > 0,05$). Виходячи з цього, діагностична цінність відсутності виразної ексудації (менше 3 балів) у підтвердженні нГТФ визначалася як низькою чутливістю (42,4%), так і специфічністю (69,7%). Відношення шансів даної події при позитивному результаті тесту становило 1,7 (95% ДІ 1,0–3,0) при посттестовій вірогідності події 8,3%. Виразність больового симптому була практично однаковою у дітей обох груп порівняння. Так, у хворих I групи він оцінювався у середньому у 2,96 бала, а у пацієнтів II групи — у 3,0 бала.

Загалом наведені дані дають підстави погодитися з тим, що на підставі загальної оцінки клінічних симптомів ГТФ неможливо вірогідно розрізнити нестрептококову і стрептококову його етіологію [11].

Наведена клінічна характеристика ГТФ у дітей дозволяє стверджувати, що жоден із симптомів захворювання чи їх комбінація не дозволяє альтернативно вирішувати питання щодо інфекції, викликаной БГСА або іншими збудниками. Водночас відмічено, що при сГТФ частіше траплялися ознаки загальної і місцевої запальної реакції організму, ніж при нестрептококовій природі захворювання. Виходячи з цього припускали, що показники активності запального процесу при ГТФ дозволять використовувати їх як додаткові критерії етіології захворювання.

Аналіз результатів загального аналізу крові дає підстави вважати, що у дітей із нестрептококовим і стрептококовим ГТФ суттєвих розбіжностей за вмістом різних лейкоцитів у периферичній крові не виявлено. Так, у дітей I клінічної групи лейкоцитоз периферичної крові більше 10,0 Г/л відмічався у 29,4% випадків, у пацієнтів II клінічної групи — у 44,1% ($p < 0,05$), паличкоядерні нейтрофіли більше 15,0% — у 47,1% хворих з нГТФ та у 38,2% дітей зі сГТФ ($p > 0,05$), сегментоядерні більше 50,0% — у 48,5% спостережень при нГТФ та у 41,1% при сГТФ ($p > 0,05$), лімфоцитарні лейкоцити більше 50,0% — у 13,2% дітей I клінічної групи та у 17,6% групи порівняння ($p > 0,05$).

Також не відмічено суттєвих розбіжностей у характеристиках еритропоезу. Так, у I клінічній групі еритроцитів у периферичній крові було $4,2 \pm 0,06$ Т/л (95% ДІ 4,10–4,32) при середній концентрації гемоглобіну $129,6 \pm 1,78$ г/л (95% ДІ 126,0–133,1) та кольоровому показнику $0,92 \pm 0,003$ (95% ДІ 0,92–0,93). У хворих групи порівняння дані показники відповідно становили $4,0 \pm 0,11$ (95% ДІ 3,7–4,2) Т/л, $121,2 \pm 2,48$ (95% ДІ 116,2–126,3) г/л та $0,94 \pm 0,03$ (95% ДІ 0,88–1,0) ($p > 0,05$). Вміст тромбоцитів у хворих з нГТФ у середньому становив $234,3 \pm 5,78$ (95% ДІ 220,1–248,4) Г/л. У дітей зі сГТФ середній вміст у крові тромбоцитів становив $337,0 \pm 6,28$ (95% ДІ 330,0–352,0) Г/л ($p > 0,05$).

Враховуючи те, що жоден з наведених показників ГТФ не володів одночасно достатньою чутливістю і специфічністю для достовірного підтвердження гострого нестрептококового чи стрептококового запалення мигдаликів, рекомендовано комплексне використання клініко-параклінічних показників, що дозволить більш вірогідно виокремити нГТФ та уникнути необґрунтованого призначення антибіотиків.

Висновки

1. На момент госпіталізації до стаціонару виразність клінічних проявів ГТФ у хворих груп порівняння загалом не мала суттєвих відмінностей. Проте у пацієнтів із нГТФ вірогідно рідше визначалася фебрильна температура тіла (ВШ=4,1) і несуттєво рідше мав місце набряк і нашарування на мигдаликах (ВШ=1,7), збільшення і болючість шийних лімфатичних вузлів, наявність кашлю.

2. Загальна запальна відповідь організму у дітей із нГТФ суттєво не відрізнялась від такої у хворих групи порівняння.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні у дітей з ГТФ додаткових параклінічних маркерів, на підставі яких можна виокремити нГТФ, що дозволить обмежити нераціональне використання антибактеріальних препаратів при лікуванні даної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белов БС. (2011). Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита — основа первичной профилактики ревматической лихорадки. Современная ревматология. 1: 13–22.
2. Дарманян АС, Малахова АЕ, Старовойтова ЕВ и др. (2012). Экспресс-диагностика острого стрептококкового тонзиллита. Вопросы диагностики в педиатрии. 4(1): 53–56.
3. Молочек ЮА. (2016). Современные подходы к диагностике и лечению тонзиллофарингитов (обзор международных руководств). Актуальная инфектология. 3: 9–16.
4. Полякова АС, Таточенко ВК. (2014). Новое в лечении острых тонзиллитов у детей. Русский медицинский журнал. 22: 1339–1344.
5. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis (1996). Pediatrics. 97: 949–954.
6. Bista M, Amatya RC, Basnet P. (2006). Tonsillar microbial flora: a comparison of infected and non-infected tonsils. Kathmandu Univ. Med. J. 4(1): 18–21.
7. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. (2000). The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA. 284: 2912–2918.
8. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, Droghetti R et al. (2006). Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. Clin. Infect. Dis. 43(2): 206–209.
9. Maltezos HC, Tsagris V, Antoniadou A et al. (2008). Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 62: 1407–1412.
10. Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz DL. (2000). Concordance of clinical findings and clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. Acad Emerg Med. 7(10): 1104–1109.
11. Park SY, Gerber MA, Tanz RR, Hickner JM, Galliher JM, Chuang I et al. (2006). Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis. Pediatrics. 117(6): 1871–1878.
12. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L. (2011). Update on the management of acute pharyngitis in children. Ital J Pediatr. 37: 10–14.
13. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. (2001). Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. Ann Intern Med. 134: 506–508.
14. Wessels MR. (2011). Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. The New England Journal of Medicine. 364: 648–655.

Сведения об авторах:

Колосова Елена Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207А; тел. (0372) 575-660.

Иванова Лорина Алимовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207А; тел. (0372) 575-660.

Горбатьок Инна Борисовна — ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207А; тел. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 19.12.2018 г.; принята в печать 25.03.2019 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616-002.2/616-031.69-616.62-002.291+616.62-007.61

Д.В. Шевчук

Проблема бульозного циститу у дітей із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура

Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня, с. Станишівка, Україна
Житомирський державний університет імені Івана Франка, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):13-17; doi 10.15574/SP.2019.99.13

Бульозний цистит (Cystitis cystica et glandularis) — хронічне запалення стінки сечового міхура внаслідок рецидивних інфекцій сечових шляхів. Потребує тривалого лікування, часто супроводжує порушення уродинаміки у дитячому віці. Високий відсоток рецидивування. Чим раніше розпочате комплексне лікування, тим кращі результати.

Мета: встановити зв'язок між розвитком бульозного циститу та нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура у дитячому віці.

Матеріали і методи. У роботі проаналізовано досвід діагностики та лікування 69 хворих із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура, яким проводилась діагностична уретроцистоскопія у зв'язку із рецидивною інфекцією сечових шляхів і діагностовано хронічний бульозний цистит (ХБЦ), за останні 10 років.

Результати. Встановлено, що з роками збільшується кількість хворих на ХБЦ. Досліджено тип нервово-м'язової дисфункції сечового міхура, проведено культуральну характеристику збудників запального процесу.

Висновки. Лікування бульозного циститу при діагностованому порушенні уродинаміки потребує не лише антибактеріальної та протизапальної терапії, але й медіаторної, з урахуванням типу дисфункції сечового міхура.

Ключові слова: хронічний бульозний цистит, нервово-м'язова дисфункція сечового міхура, діти.

The problem of cystitis cystica et glandularis In Children With Neuromuscular Dysfunction Of The Bladder

D.V. Shevchuk

Zhytomyr Oblast Children's Clinical Hospital of Zhytomyr Oblast State Administration, Stanishevka, Ukraine
Zhytomyr Ivan Franko State University, Ukraine
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Cystitis cystica et glandularis — chronic inflammation of the bladder wall due to recurrent urinary tract infections. It requires long-term treatment, often accompanied by urodynamic disorders in childhood. High rate of relapse. The earlier the complex treatment is started, the better the results.

Objective: to establish a connection between the development of cystitis cystica et glandularis and neuromuscular bladder dysfunction in childhood.

Materials and methods. The article analyzes the experience of diagnosis and treatment of 69 patients with neuromuscular dysfunction of the bladder, which was diagnosed by urethrocytoscopy due to relapsing urinary tract infection and diagnosed by cystitis cystica et glandularis over the past 10 years.

Results. It has been established that over the years the number of patients with cystitis cystica increases. The type of neuromuscular dysfunction of the bladder, the cultural characteristics of the pathogens of the inflammatory process are investigated. Conclusions. Treatment of cystitis cystica et glandularis in diagnosed disorders of urodynamics requires not only antibacterial and anti-inflammatory therapy, but also mediator, taking into account the type of bladder dysfunction.

Key words: cystitis cystica et glandularis, neuromuscular bladder dysfunction, children.

Проблема буллезного цистита у дітей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря

Д.В. Шевчук

Житомирская областная детская клиническая больница, с. Станышовка, Украина
Житомирский государственный университет имени Ивана Франко, Украина
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Буллезный цистит (Cystitis cystica et glandularis) — хроническое воспаление стенки мочевого пузыря вследствие рецидивирующих инфекций мочевых путей. Требуется длительного лечения, часто сопровождается нарушением уродинамики в детском возрасте. Высокий процент рецидивирования. Чем раньше начато комплексное лечение, тем лучше результаты.

Цель: определить связь между развитием буллезного цистита и нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря в детском возрасте.

Материалы и методы. В работе проанализирован опыт диагностики и лечения 69 больных с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря, которым проводилась диагностическая уретроцистоскопия в связи с рецидивирующей инфекцией мочевых путей и диагностирован хронический буллезный цистит (ХБЦ), за последние 10 лет.

Результаты. Установлено, что с годами увеличивается количество больных ХБЦ. Исследован тип нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря, проведена культуральная характеристика возбудителей воспалительного процесса.

Выводы. Лечение буллезного цистита при диагностированном нарушении уродинамики требует не только антибактериальной и противовоспалительной терапии, но и медіаторної, с учетом типа дисфункции мочевого пузыря.

Ключевые слова: хронический буллезный цистит, нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, дети

Вступ

Бульозний цистит (Cystitis cystica et glandularis) — хронічне запалення стінки сечового міхура внаслідок рецидив-

них інфекцій сечових шляхів. Вважається досить рідкісним захворюванням, іноді може супроводжуватись боєм та гематурією, як при карциномі сечового міхура. Потребує

тривалого регулярного ендоскопічного дослідження, враховуючи певний ризик малігнізації.

За даними D. Milosevic та співавт. (2010), бульозний цистит може бути вилікований тривалою хіміопрофілактикою sulfamethoxazole-trimethoprim/nitrofurantoin (тривалість не менше року). Також автори дослідили, що у 50% дітей, у яких немає органічної патології сечових шляхів, відмічаються уродинамічні порушення [1]. Kristina Vrljicak та співавт. (2013) встановили, що чим менший час від початку лікування бульозного циститу, тим кращий результат і, відповідно, якість життя [3]. Amit Sharma та співавт. (2016) описали клінічний випадок бульозного циститу у 13-річного хлопчика, який був схожий на неоплазію уротелію та потребував хірургічного лікування у вигляді відкритого видалення зміненої слизової [4]. Схожий випадок описали і Christopher Bastianpillai та співавт. (2018) [2]. J.X. Zhu та співавт. (2012) описали випадок обструкції вічка сечовода розростаннями при хронічному бульозному циститі (ХБЦ) у дорослого пацієнта [9].

Yongliang Ni та співавт. (2017) на імуногістохімічному рівні довели ефективність інстиляцій гіалуронової кислоти у просвіт сечового міхура при ХБЦ. Щоправда дослідження проводились на тваринах та серед дорослої популяції [6].

Традиційна терапія бульозного циститу у 82,3% випадків призводить до рецидивування протягом першого місяця після лікування. Також доведена роль *S. trachomatis* у розвитку бульозного циститу [5].

Таким чином, питання ХБЦ потребує більш детального вивчення, зокрема в аспекті його взаємозв'язку із порушенням функції сечового міхура.

Мета дослідження: встановити зв'язок між розвитком бульозного циститу та нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура у дитячому віці.

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано досвід діагностики та лікування 69 хворих із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура, яким проводилась діагностична уретроцистоскопія у зв'язку із рецидивуванням інфекції сечових шляхів і діагностовано ХБЦ, за період 2009–2018 роки. Розподіл за статтю: хлопчиків – 18 (26,1%), дівчаток – 51 (73,9%). Середній вік пацієнтів становив 6,7 року.

Інформована згода офіційних представників пацієнтів отримана відповідно до чинного законодавства у сфері охорони здоров'я.

Для ендоскопічного дослідження сечових шляхів застосовувалися педіатричні моделі ендоскопічного інструментарію провідних виробників.

Дослідження проводилось винятково під загальною анестезією у комбінації із місцевими анестетиками/лубрикантами. Перед цистоскопією проводився огляд меатуса. Після встановлення цистоскопа огляд уретри проводиться по ходу залежно від необхідності першочергового огляду уретри у зв'язку із підозрою на інфравезикальну обструкцію органічного генезу (клапан задньої уретри, стриктура уретри тощо). Далі оглядається шийка сечового міхура на предмет її контрактури чи зяяння. Після входження у сечовий міхур визначається кількість залишкової сечі, сечовий міхур заповнюється підігрітим до температури тіла стерильним розчином у індивідуальному віковому об'ємі. Таким чином, у ході ендоскопічного дослідження аналізувались стан уретри та шийки сечового міхура, вміст просвіту сечового міхура, стан слизової та стінки сечового міхура, локалізація вічок сечоводів та їх функція. Діагностика ХБЦ проводилась на основі візуальної оцінки ураження слизової сечового міхура, що характеризувалась наявністю утворень на слизовій бульозного характеру з ознаками геморагічного компоненту або без нього (рис. 1, 2).

Результати дослідження та їх обговорення

За типом нервово-м'язової дисфункції сечового міхура відмічено наступний розподіл: гіпотонічний (гіпоректорний) сечовий міхур – 56 (81,2%), гіперрефлекторний – 13 (18,8%). Тип дисфункції сечового міхура встановлювався на підставі клінічних даних, уродинамічного та ультразвукового досліджень.

Останніми роками реєструється збільшення кількості хворих на ХБЦ. Така ситуація може бути пов'язана як із покращенням діагностики та, відповідно, збільшенням кількості ендоскопічного дослідження нижніх сечових шляхів (рис. 3), так і з виробленням стійкості збудників хронічного запального процесу у стінці сечового міхура до антибактеріальних препаратів. У зв'язку з цим усім хворим із ХБЦ виконувалось бактеріологічне дослідження сечі. Позитивний результат отримано у 61 (88,4%)

хворого. Проаналізовано мікробіологічний пейзаж ХБЦ. У 48 (78,7%) випадках виявлено монокультури, у 13 (21,3%) — мікст-флору. Розподіл виділеної із сечі мікрофлори за видовим складом був наступним. У 21 (43,7%) хворого виділено *E. coli*, у 13 (27,1%) — *E. faecalis*, у 7 (14,6%) — *Klebsiella pneumoniae*, у 3 (6,3%) — *Enterobacter aerogenes*, у 2 (4,2%) — *Pseudomonas aeruginosa*, по одному випадку (по 2,1%) — *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*. До мікст-флори відносились комбінації усіх вказаних мікроорганізмів, у 2 (15,4%) випадках ще додалися гриби роду *Candida* (табл.1). Мікробне число у середньому становило $0,85 \pm 0,13$ КУО/мл.

Проведено аналіз виділених мікроорганізмів на чутливість до антибактеріальних препаратів. Встановлено, що до цефалоспоринів має місце 40% чутливості, аміноглікозидів — 66,6%, фторхінолонів — 50%, імipенемів — 50%, нітрофуранів — 33,3%; до препаратів пеніцилінового ряду виявлено 100% резистентність (табл. 2). При цьому відмічено поступове зниження чутливості збудників до антибактеріальних препаратів.

Таким чином, не існує жодної групи антибактеріальних препаратів, які б перекривали весь спектр збудників хронічного запального процесу у сечовому міхурі.

Залежно від діагностованого типу нервово-м'язової дисфункції сечового міхура, пацієнтам призначалась комплексна терапія, спрямована на відновлення порушення накопичувально-евакуаторної функції сечового міхура. Так, при

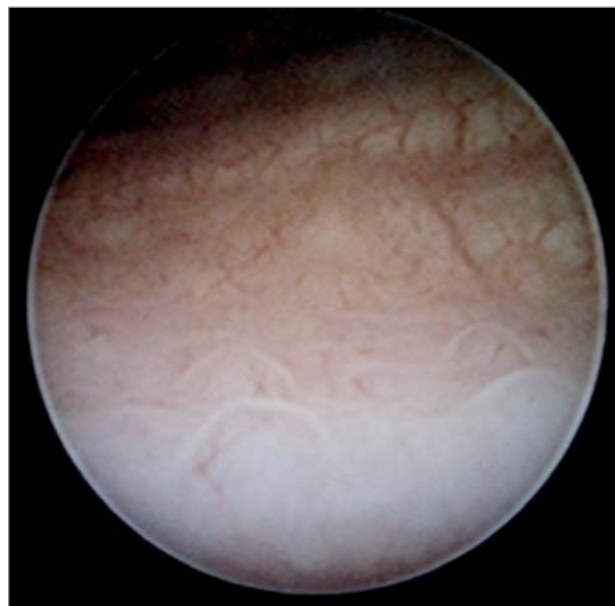


Рис. 2. Цистоскопічна картина бульозного циститу (елементи без геморагічного компоненту)

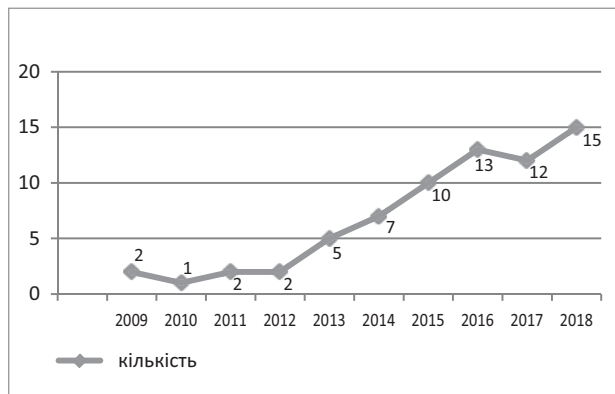


Рис. 3. Динаміка виявлення бульозного циститу у дітей



Рис. 1. Цистоскопічна картина бульозного циститу (елементи з геморагічним компонентом)



Рис. 4. Комбінація метаплазії уротелію та ХБЦ у дитини із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура

Таблиця 1

Видовий склад виділених мікроорганізмів

Мікрофлора		Абс.	%
Монокультури		48	78,7
1	<i>E. coli</i>	21	43,7
2	<i>E. faecalis</i>	13	27,1
3	<i>Kl. pneumoniae</i>	7	14,6
4	<i>Enterococcus aerogenes</i>	3	6,3
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,2
6	<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,1
7	<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,1
Мікст-флора		13	21,3
1	<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	23,1
2	<i>Kl. pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	23,1
3	<i>E. faecalis</i> + <i>Kl. pneumoniae</i>	2	15,4
4	<i>E. faecalis</i> + <i>Candida</i>	1	7,7
5	<i>E. coli</i> + <i>Candida</i>	1	7,7
6	<i>E. coli</i> + <i>Kl. pneumoniae</i>	1	7,7
7	<i>E. coli</i> + <i>St. epidermidis</i>	1	7,7
8	<i>E. coli</i> + <i>St. saprophyticus</i>	1	7,7

гіпоректорному типу нейрогенного сечового міхура призначались препарати з групи парасимпатоміметиків (антихолінергічні засоби), комплекси вітамінів групи В, а також стимулюючі фізіотерапевтичні засоби. При гіперрефлекторному типу нейрогенного сечового міхура — спазмолітики антихолінергічного типу та розслаблюючі фізіотерапевтичні засоби. Контролем ефективності лікування слугували УЗД сечових шляхів із визначенням об'єму залишкової сечі після мікції та уродинамічне дослідження. Усі хворі із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура обстежені на предмет патології невральної трубки.

За даними УЗД до початку лікування потовщення стінки сечового міхура відмічено у 53 (76,8% хворих) та залишкова сеча у об'ємах, більших за допустимий фізіологічний залишок, — у 56 (81,2%) хворих. У всіх хворих у просвіті сечового міхура відмічається неоднорідний вміст сечі, що характеризується як «завись».

Результати УЗД до та після курсу лікування показано у табл. 3. Як видно з таблиці, відчутна

Таблиця 2

Чутливість виділених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів

Група препаратів	Чутливість, %
Пеніциліновий ряд	0
Цефалоспорины	40
Аміноглікозиди	66,6
Фторхінолони	50
Нітрофураны	33,3

ефективність комплексної терапії відмічається лише через 6–9 місяців після початку лікування, досягаючи стабільного результату у терміні до двох років.

Також визначався бактеріологічний показник ефективності терапії ХБЦ. Так, бактеріурія відмічалась у 61 хворого на початку лікування, тоді як через 6 місяців від початку лікування — у 18 (29,5%) хворих, а через рік — у 7 (11,5%) хворих. Через два роки від початку лікування мікробіологічне дослідження сечі не виявило патологічних збудників.

Слід зазначити, що антибактеріальні препарати призначались у гострий період запального процесу відповідно до чутливості мікроорганізмів, а після досягнення ремісії — постійний прийом уросептиків (нітрофураны та/або триметоприм) у терапевтичній та профілактичній дозі. Середня тривалість прийому уросептиків склала 1,2 року. Показаннями до припинення прийому уросептиків є тривала ремісія ХБЦ (не менше шести місяців), відсутність бульозних утворень під час проведення контрольної цистоскопії, нормалізація сечопуску за клінічними, ультразвуковими та уродинамічними показниками. Слід зазначити, що тривалість прийому уросептиків визначається суворо індивідуально, та навіть при досягненні вищезазначених критеріїв уросептики додатково призначаються на термін весна/осінь. Питанням, що потребує додаткового вивчення, є доцільність застосування фітоуросептиків у лікуванні ХБЦ.

Таблиця 3

Ультразвукова характеристика ефективності комплексної терапії ХБЦ на тлі нервово-м'язової дисфункції сечового міхура

Показник	До лікування	3 місяці лікування	6 місяців лікування	1 рік лікування	2 роки лікування
Товщина стінки сечового міхура, мм	4,2±1,2 (n=69)	3,9±1,1 (n=63)	3,8±1,2 (n=59)	3,2±0,7 (n=54)	3,0±0,5 (n=49)
Об'єм залишкової сечі, %	36±22 (n=69)	34±22 (n=63)	33±20 (n=59)	26±18 (n=54)	20±6 (n=49)
У т.ч. серед хворих із гіпотонічним сечовим міхуром	56±18 (n=56)	52±18 (n=52)	49±16 (n=46)	37±15 (n=41)	24±11 (n=34)

Особливої проблеми набуває комбінація ХБЦ та метаплазії уротелію. Доведено зв'язок метаплазії уротелію та дисфункції сечового міхура [7,8]. Відсутність ефективного лікування метаплазії уротелію може погіршувати перебіг дисфункції сечового міхура та ХБЦ (рис. 4).

Висновки

Таким чином, проблема ХБЦ набуває все більшого значення. Особливо поширений ХБЦ серед хворих на нервово-м'язову дис-

функцію сечового міхура. Протизапальна терапія не може розглядатись як монотерапія у лікуванні ХБЦ без впливу на уродинаміку, тим більше, що чутливість збудників до більшості антибактеріальних препаратів суттєво знижена. Рецидивна інфекція сечових шляхів у комбінації із дисфункцією сечового міхура у дитячому віці повинна бути показанням для проведення діагностичної цистоскопії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Руденко ДН. (2014). Хронический гранулярный цистит у девочек: новые аспекты этиологии, патогенеза и лечения. Минск: 27.
2. Bastianpillai C, Warner R, Beltran L, Green J. (2018 Mar). Cystitis cystica and glandularis producing large bladder masses in a 16-year-old boy. *JRSM Open*. 9(3): 2054270417746060. doi 10.1177/2054270417746060.
3. Jurkiewicz B, Zabkowski T. (2014). Nonkeratinised Squamous Metaplasia of the Urinary Bladder in Children: A Report of Case Experiences. *BioMed Research International*. Article ID 936970: 6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/936970>
4. Jurkiewicz B, Шевчук ДВ, За??ска К. (2017). Зв'язок між метаплазією уротелію та нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 3(56):84–88. doi 10.15574/PS.2017.56.84
5. Milosevi? D, Batini? D, Tesovi? G , Konjevoda P et al. (2010, Sep). Cystitis cystica and recurrent urinary tract infections in children. *Coll Antropol*.34(3):893–7.
6. Ni Y, Zhao S, Yin X, Wang H [et al.] (2017). Guang Q, Hu G, Yang Y, Jiao S, Shi B. Intravesicular administration of sodium hyaluronate ameliorates the inflammation and cell proliferation of cystitis cystica et glandularis involving interleukin-6/JAK2/Stat3 signaling pathway. *Scientific Reports*. Volume 7, Article number: 15892 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16088-9>.
7. Sharma A, Shaikh I, Chaudhari R, Andankar M, Pathak H. (2016). A case of cystitis cystica presenting as a bladder mass in a boy. *Ped Urol Case Rep*. 3(2):37-41. doi 10.14534/PUCR.2016216035
8. Vrlji?ak K, Turudi? D, Bambir I, Gradi?ki IP et al. (2013). Positive feedback loop for cystitis cystica: the effect of recurrent urinary tract infection on the number of bladder wall mucosa nodules. *Acta Clin Croat*. 52:444–447.
9. Zhu JX, Gabril MY, Sener A. (2012 Apr). A rare case of recurrent urinary obstruction and acute renal failure from cystitis cystica et glandularis. *Can Urol Assoc J*. 6(2):E72-4. doi 10.5489/cuaj.11033.

Сведения об авторах:

Шевчук Дмитрий Владимирович — к.мед.н., доц.: врач-уролог детского хирургического отделения №2 и консультативной поликлиники Житомирской областной детской клинической больницы, доц. каф. медико-биологических дисциплин Житомирского государственного университета имени И. Франка, доц. каф. урологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: Житомирский р-н, с. Станишівка, шоссе Сквирское, 6; тел. (0412) 34-24-84.
Статья поступила в редакцию 14.01.2019 г.; принята в печать 10.04.2019 г.

УДК 616.921.8-053.2:616-097

I.B. Pauc

Імунітет до *Haemophilus influenzae* типу b та кашлюка у дітей з ВІЛ-інфекцією

Київська міська клінічна лікарня №5, Україна

Київський міський центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):18-24; doi 10.15574/SP.2019.99.18

Діти, які живуть з ВІЛ, мають підвищений ризик захворюваності на вакциноковані бактеріальні інфекції, такі як гемофільна інфекція і кашлюк. Дані про захищеність ВІЛ-інфікованих дітей від цих інфекцій обмежені.

Мета: оцінка імунітету до *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) і кашлюка у підлітків з перинатальною ВІЛ-інфекцією.

Матеріали і методи. Проведений аналіз вакцинального статусу та специфічного імунітету проти Hib і кашлюка у дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією, що спостерігаються в Київському міському центрі профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом. У ВІЛ-інфікованих дітей підліткового віку (n=51) визначений рівень антитіл класу IgG до полірибозилрибітолфосфату капсули Hib та кашлюкового токсину. До групи порівняння увійшли 22 здорові дитини, не інфіковані ВІЛ, аналогічного віку.

Результати. Охоплення імунізацією ВІЛ-інфікованих дітей проти кашлюка становило 63,6%, проти Hib-інфекції — 16,8%. Більшість ВІЛ-інфікованих підлітків (43/51, 84,3%) мали рівень антитіл до капсулярного полісахариду Hib ≥ 1 мкг/мл, який вважається захисним проти інвазивних форм гемофільної інфекції. Високий рівень антитіл до кашлюкового токсину (>100 МО/мл) визначено у 32/51 (62,7%) дітей з ВІЛ-інфекцією.

Висновки. Актуальним є проведення вакцинації проти Hib-інфекції дітям з ВІЛ-інфекцією старше п'яти років, які не отримали щеплення раніше або були щеплені не повністю. Наявність високого рівня антитіл до кашлюкового токсину у більшості підлітків з ВІЛ-інфекцією свідчить про високу захворюваність їх на кашлюк. З метою захисту ВІЛ-інфікованих дітей від кашлюка необхідно рекомендувати введення бустерної дози ацелюлярної кашлюкової вакцини зі зниженим вмістом антигенів дітям шкільного віку.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, діти, гемофільна інфекція, кашлюк, імунітет.

Immunity to *Haemophilus influenzae* type b and pertussis in HIV-infected children

I.V. Raus

Kyiv City Hospital N5, Ukraine

Kyiv City AIDS Center, Ukraine

Children living with HIV are at increased risk of disease from bacterial infections as *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and pertussis. Data are limited on immunity to these vaccine-preventable diseases in HIV-infected children.

Objective: to evaluate immunity to Hib and pertussis in children with perinatal HIV-infection.

Materials and Methods. We conducted a retrospective single-center cohort study of HIV-infected children and analyzed their vaccine coverage against pertussis and Hib. We evaluated the level of IgG antibodies against capsular polyribosylribitol phosphate (PRP) of Hib and pertussis toxin in HIV-infected adolescents (n=51). The comparison group included 22 healthy children, not infected with HIV, of the same age.

Results: Immunization coverage of HIV-infected children was 63.6% for pertussis and 16.8% for Hib. Most HIV-infected children (43/51, 84.3%) had antibodies to Hib ≥ 1 μ g/ml, which is considered to be protective against invasive forms of *H. influenzae* type b disease. High levels of antibodies to pertussis toxin (> 100 IU/ml) was detected in 32/51 (62.7%) children, living with HIV.

Conclusion. It is important to hold vaccination against Hib in pre-school age children with HIV who have not received a vaccine before, or have not been fully vaccinated. The presence of high levels of antibodies to pertussis toxin in most children with HIV infection indicates a high incidence of pertussis in school age. In order to protect HIV-infected children against pertussis, it is advisable to recommend the administration of booster dose of the acellular vaccine against pertussis in children of school age.

Key words: HIV-infection, children, *Haemophilus influenzae* type b, pertussis, immunity.

Імунітет против *Haemophilus influenzae* тип b и коклюша у детей с ВИЧ-инфекцией

I.B. Pauc

Киевская городская клиническая больница №5, Украина

Киевский городской центр профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом, Украина

Дети, живущие с ВИЧ, имеют повышенный риск заболеваемости управляемыми бактериальными инфекциями, такими как гемофильная инфекция и коклюш. Данные о защищенности ВИЧ-инфицированных детей от этих инфекций ограничены.

Цель: оценка иммунитета к *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) и коклюша у подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведен анализ вакцинального статуса и специфического иммунитета против Hib и коклюша детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в Киевском городском центре профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом. У ВИЧ-позитивных детей подросткового возраста (n=51) определен уровень антител класса IgG к полирибозилрибитолфосфату капсулы Hib и коклюшного токсина. В группу сравнения вошли 22 ребенка аналогичного возраста, не инфицированные ВИЧ.

Результаты. Охват иммунизацией ВИЧ-инфицированных детей против коклюша составлял 63,6%, против Hib-инфекции — 16,8%. Большинство ВИЧ-инфицированных детей (43/51, 84,3%) имели уровень антител к Hib ≥ 1 мкг/мл, который считается защитным против инвазивных форм гемофильной инфекции. Высокий уровень антител к коклюшному токсину (>100 МЕ/мл) определен у 32/51 (62,7%) подростков с ВИЧ-инфекцией.

Выводы. Актуальным является проведение вакцинации против Hib-инфекции детям с ВИЧ-инфекцией старше пяти лет, не получившим прививку раньше. Наличие высокого уровня антител к коклюшному токсину у большинства детей с ВИЧ-инфекцией свидетельствует о высокой заболеваемости их коклюшем в школьном возрасте. С целью защиты ВИЧ-инфицированных детей против коклюша необходимо рекомендовать введение бустерной дозы ацелюлярной коклюшной вакцины с уменьшенным содержанием антигенов детям школьного возраста.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, гемофильная инфекция, коклюш, иммунитет.

Вступ

Діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією, мають вищий ризик захворюваності на вакциновані бактеріальні інфекції, такі як гемофільна інфекція та кашлюк [1,7,9].

Haemophilus influenzae типу b (Hib) — грам-негативна капсульна кокобацила, провідна причина менінгітів та бактеріальних пневмоній у дітей віком до п'яти років, які не отримали щеплення кон'югованою Hib-вакциною. Іншими клінічними проявами інвазивної Hib-інфекції є септицемія, остеомієліт, епіглотит. Інвазивні Hib-захворювання виникають внаслідок інвазії в кров, паренхіму легень або менінгеальні оболонки бактерії, яка зазвичай існує як коменсал у верхніх дихальних шляхах у 3–11% нещеплених дітей. *Haemophilus influenzae* типу b характеризується наявністю полірибозилрбітолфосфат (PRP) капсули, яка є важливим фактором вірулентності. Імунну відповідь проти бактерії зумовлюють циркулюючі анти-PRP антитіла. Ці антитіла активують систему комплементу та здійснюють опсонізацію збудника, необхідну для ефективного фагоцитозу [8,12]. За даними ВООЗ, у світі щорічно виникає понад 8 млн випадків важкої Hib-інфекції у дитячому віці, 371 000 дітей помирає, з них 8100 дітей з ВІЛ-інфекцією [5].

На сьогодні у світі проживає понад 2 млн ВІЛ-інфікованих дітей віком до 15 років, і додатково щорічно інфікується ВІЛ близько 180 000 дітей, переважно в країнах, що розвиваються [15]. Діти з ВІЛ-інфекцією характеризуються високим ризиком розвитку інвазивних захворювань, викликаних Hib, який у шість разів перевищує ризик інвазивної Hib-інфекції у дітей без ВІЛ [16].

Високоєфективна кон'югована вакцина проти Hib-інфекції включена в програму імунізації немовлят з 1990 року, що дозволило суттєво знизити захворюваність на інвазивні Hib-захворювання у багатьох країнах світу. Вакцинація проти Hib-інфекції знижує рівень носійства збудника і таким чином захищає від захворювання навіть нещеплених осіб. В Україні календарна імунізація проти Hib-інфекції введена з 2006 року. Дітям з ВІЛ-інфекцією вакцинація проти Hib-інфекції згідно з Календарем щеплень рекомендована на першому році життя. Дітям, що не отримали щеплення за Календарем, проводять вакцинацію однією дозою вакцини до п'яти років [3]. Дані про захищеність від Hib-інфекції ВІЛ-інфікованих дітей обмежені.

Кашлюк — висококонтагіозна респіраторна інфекція, викликана *B. pertussis*, яка може спричинити важкі і затяжні форми захворювання у ВІЛ-інфікованих осіб. За даними ВООЗ, *B. pertussis* спричиняє щорічно у світі понад 60 000 смертей (1%) у дітей віком до п'яти років [3]. Більшість випадків кашлюка залишаються не розпізнаними внаслідок обмежених можливостей діагностики захворювання, атипового перебігу інфекції у дітей старшого віку та дорослих осіб. Кашлюк легко поширюється від підлітків та дорослих, але найбільшу загрозу становить для немовлят, у яких можуть виникати смертельні ускладнення [29].

Імунізація проти кашлюка із застосуванням цілюклетинної та ацелюлярної вакцин дозволяє ефективно попередити важкі форми захворювання у немовлят і суттєво знижує циркуляцію *B. pertussis*. Однак без бустерної дози проти кашлюка імунітет знижується у підлітків та дорослих осіб, які можуть слугувати резервуаром для трансмісії збудника [9,29]. В Україні вакцинація проти кашлюка закінчується в шість років [4]. Частота кашлюка значно зросла в Україні за останні роки, як у дітей, так і у дорослих, у зв'язку з погіршенням охоплення імунізацією АКДП. Захищеність підлітків, особливо з ВІЛ-інфекцією, проти кашлюка невідома [19,20].

Метою дослідження була оцінка імунітету проти Hib та кашлюка у дітей підліткового віку з перинатальною ВІЛ-інфекцією.

Матеріал і методи дослідження

У даному одноцентровому когортному дослідженні нами проведено аналіз вакцинального статусу дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під спостереженням у Київському міському центрі профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. У 142 дітей з ВІЛ-інфекцією віком від 1,5 до 15 років оцінювали вакцинальний анамнез. Діти отримали щеплення згідно з Національним календарем профілактичних щеплень (накази МОЗ України №48 від 03.02.2006 р. та №595 від 16.09.2011 р.). Була проаналізована медична документація для визначення дати вакцинації дітей, кількості отриманих доз вакцини.

Специфічний імунітет проти Hib та кашлюка був досліджений у 51 підлітка з ВІЛ-інфекцією. Показники серопозитивності та рівень напруженості імунітету проти цих збудників

порівнювали з даними 22 імунокомпетентних дітей групи контролю, не інфікованих ВІЛ.

Методика визначення специфічних анти-тіл. Рівень специфічних антитіл визначений у досліджуваних дітей імуноферментним методом: антитіла до полірибозилрибітолфосфату Ніб визначали у сироватці за допомогою тест-систем *Haemophilus influenzae* type b anti-PRP IgG ELISA, антитіла проти кашлюкового токсину (РТ) — за допомогою тест-систем *Bordetella pertussis* РТ IgG ELISA (IBL International GBMH, Німеччина). Згідно з протоколом виробника, відповідний антиген (полірибозилрибітолфосфат *Haemophilus influenzae* типу b або кашлюковий токсин) фіксований на поверхні стрипів мікропланшета. Розведені сироватки пацієнта та готові до використання стандарти прокачуються в лунки мікропланшета. Відбувається зв'язування між специфічними IgG-антитілами сироватки та фіксованим антигеном. Після інкубації протягом години при кімнатній температурі планшет промивають розведеним промивним розчином, щоб видалити незв'язаний матеріал. Тоді готові до застосування кон'юговані з пероксидазою антитіла до IgG людини додають та інкубують протягом 30 хвилин. Після наступної стадії промивання прокачують розчин тетраметилбензидин субстрату та інкубують протягом 20 хвилин, що спричиняє розвиток синього забарвлення у лунках. Формування кольору закінчується додаванням стоп-розчину, який змінює синій колір на жовтий. Отриманий результат забарвлення вимірюється спектрофотометрично на довжині хвилі 450 нм. Концентрація IgG-антитіл прямо пропорційна інтенсивності кольору, визначена за стандартним калібратором та оцінена в мкг/мл.

За даними попередніх досліджень, рівень анти-PRP IgG-антитіл у сироватці крові $\geq 1,0$ мкг/мл розцінюється як довготривалий захист проти Ніб, рівень антитіл від 0,15 мкг/мл до 1,0 мкг/мл — як короткотривалий захист, показник $\leq 0,15$ мкг/мл вказує на відсутність захисту проти збудника [7,14]. Вважають, що рівень анти-PRP IgG-антитіл $\geq 1,0$ мкг/мл захищає від інвазивних форм Ніб-інфекції, $\geq 5,0$ мкг/мл — від носійства Ніб [15,23].

Запропонований виробником показник рівня антитіл IgG до кашлюкового токсину ≥ 100 МО/мл за відсутності бустерної дози вакцини за попередні п'ять років свідчить про нещодавно перенесену інфекцію, викликану *B. pertussis*. Як позитивний результат щодо

наявності анти-РТ IgG-антитіл у сироватці крові розцінюють при рівні антитіл 25 МО/мл [17]. Наявні зразки сироватки крові дітей основної та контрольної груп класифікували відповідно до титру анти-РТ IgG (< 25 МО/мл, $25 - < 50$ МО/мл, $50 - < 100$ МО/мл та > 100 МО/мл) [29].

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції встановлена на підставі даних ретроспективної оцінки клінічних проявів захворювання (класифікація ВООЗ, 2006). У дітей з ВІЛ-інфекцією проводилось визначення відносних і кількісних показників $CD4^+$ Т-лімфоцитів у периферичній крові. Кількісний вміст субпопуляцій лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей визначена з урахуванням відсоткових показників $CD4^+$ Т-лімфоцитів у дітей молодше 5 років та кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів у дітей старше 5 років відповідно до класифікації імуносупресії у ВІЛ-інфікованих дітей (ВООЗ, 2006). Проведена оцінка імунного статусу у ВІЛ-інфікованих дітей перед початком АРТ та на момент дослідження рівня специфічного імунітету проти вакцинованих інфекцій. Вірусологічна діагностика ВІЛ-інфекції застосовувалась для оцінки ефективності АРТ (кількісна ПЛР для визначення рівня вірусної РНК у плазмі крові).

Математична обробка даних дослідження виконувалась з використанням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 6.0.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Вакцинальний статус дітей з ВІЛ-інфекцією. Рівень охоплення імунізацією когорти ВІЛ-інфікованих дітей проти вакцинованих бактеріальних інфекцій був нижчим, ніж у загальній популяції. Охоплення щепленням дітей, що живуть з ВІЛ, проти кашлюка становило 63,6%, проти Ніб-інфекції — 16,8%. Дані досліджень в інших країнах також свідчать про недостатній рівень вакцинації проти цих збудників дітей з ВІЛ-інфекцією. Так, вчені з Італії вказують на низький рівень вакцинації дітей проти Ніб-інфекції — 18%

і проти кашлюка — 43,6% [24]. У дослідженні з Латинської Америки наведено дані про охоплення імунізацією проти Ніб-інфекції 52,7% дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією, проти кашлюка — 60,5% [25]. Недостатнє охоплення вакцинацією дітей, що живуть з ВІЛ, пояснюється кількома чинниками: пропущені можливості для завершення запланованих щеплень, оскільки діти мали симптоматичну ВІЛ-інфекцію або були госпіталізовані, а також неправильне уявлення та міфи про імунізацію ВІЛ-інфікованих дітей серед батьків і навіть побоювання лікарів щодо ускладнень, пов'язаних з вакцинацією [26].

Характеристика групи дослідження специфічного імунітету проти *Haemophilus influenzae type b* та кашлюка

Середній вік ВІЛ-інфікованих дітей (основна група) не відрізнявся від віку дітей, неінфікованих ВІЛ: $12,5 \pm 0,29$ і $12,1 \pm 0,85$ року відповідно.

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей оцінювалася відповідно до класифікації ВООЗ 2006 року: I стадія ВІЛ-інфекції встановлена у 1 (1,9%) дитини, II стадія — у 33 (64,7%) дітей, III стадія — у 13 (25,4%) дітей і IV стадія — у 4 (7,8%) дітей. Виявлено, що більшість дітей (66,6%) мали легкі клінічні прояви ВІЛ-інфекції (I та II клінічні стадії захворювання).

Усі діти з ВІЛ-інфекцією отримували антиретровірусну терапію (АРТ) на момент дослідження, переважна більшість з них (45/51, 88,2%) мала невизначальне вірусне навантаження ВІЛ. Лише 13 дітей розпочали АРТ у віці до 2 років, з них 5 дітей у віці менше року, середній вік початку АРТ становив 4,5 року.

На початок АРТ 13 (25,4%) дітей мали важку імуносупресію ($CD4^+$ Т-лімфоцити $<15\%$), 31 (60,7%) дитина — імуносупресію середнього ступеня важкості ($CD4^+$ Т-лімфоцити 15–25%), у 7 (41,5%) дітей імуносупресія була відсутня. Середній рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів у цих дітей на момент початку АРТ становив 675 ± 64 клітин/мкл, $18,2 \pm 0,9\%$. На час проведення дослідження імунітету проти Ніб та кашлюка імунодефіцит зберігався у 7 (13,7%) дітей із 51 з ВІЛ-інфекцією. Середня кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією на час проведення дослідження специфічного імунітету проти вакцинованих інфекцій становила 904 ± 68 клітин/мкл, середня кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів — $33,4 \pm 1,3\%$.

Стан захищеності проти *Haemophilus influenzae type b*

Переважаюча більшість дітей з ВІЛ-інфекцією (41/51, 80,3%) не мали щеплення проти Ніб-інфекції. Серед 10 (19,6%) дітей, вакцинованих проти Ніб, двоє отримали первинну вакцинацію на першому році життя трьома дозами вакцини до початку лікування ВІЛ-інфекції, 8 (15,6%) були імунізовані однією дозою Ніб-вакцини у віці 2–5 років після початку АРТ. Серед 22 дітей групи контролю тільки 3 (14,2%) дітей були повністю вакциновані проти Ніб згідно з Календарем щеплень, 5 дітей отримали одну дозу вакцини у віці 1–2 років, 13 дітей не мали щеплення проти Ніб-інфекції.

За результатами обстеження не виявлено різниці в концентрації анти-PRP IgG-антитіл у сироватці ВІЛ-інфікованих дітей ($4,5 \pm 0,37$ мкг/мл) та дітей без ВІЛ-інфекції ($4,9 \pm 0,58$ мкг/мл). Як видно з таблиці, переважна більшість дітей основної та контрольної груп мали захисний рівень антитіл проти капсулярного полісахариду $Hib \geq 1,0$ мкг/мл (84,3% та 80,9% відповідно). У 96% дітей з ВІЛ-інфекцією та 95,6% здорових дітей концентрація циркулюючих анти-PRP IgG-антитіл була вищою за рівень, який забезпечує короткотривалий захист проти інвазивних Ніб-захворювань, тобто $>0,15$ мкг/мл. Ці дані свідчать про наявність імунного захисту проти інвазивних Ніб-захворювань у переважній більшості дітей підліткового віку, як у дітей з ВІЛ-інфекцією, так і здорових дітей, не інфікованих ВІЛ.

При порівнянні стану захищеності проти Ніб дітей основної групи залежно від вакцинального статусу було встановлено, що рівень анти-PRP IgG $\geq 1,0$ мкг/мл, який корелює з довготривалим захистом проти інвазивної Ніб-інфекції, мали 7/10 (70%) дітей з ВІЛ-інфекцією, щеплених проти Ніб, і 35/41 (85,4%) дітей, не щеплених проти Ніб. Хоча середня концентрація анти-PRP IgG-антитіл у дітей основної групи, що отримали щеплення ($3,5 \pm 0,6$ мкг/мл), не відрізнялась суттєво від концентрації антитіл дітей, які не були щеплені проти Ніб ($4,5 \pm 0,5$ мкг/мл), однак спостерігалась тенденція до наявності вищого рівня антитіл у дітей, не вакцинованих проти Ніб-інфекції (табл.).

Наявність високого рівня анти-PRP IgG-антитіл у дітей підліткового віку, які не отримали щеплення, свідчить про природний імунітет, імовірно, зумовлений продукцією анти-PRP

Таблиця

Рівень анти-PRP IgG-антитіл у дітей з ВІЛ-інфекцією та дітей групи контролю

Рівень анти-НіВ PRP IgG-антитіл	Діти з ВІЛ-інфекцією (n=51)	Група контролю (n=22)
>0,15 мкг/мл	49 (96,0%)	20 (95,2%)
≥1 мкг/мл	43 (84,3%)	17 (80,9%)
≥5 мкг/мл	23 (45,1%)	11 (52,3%)
Середня концентрація антитіл (мкг/мл)	4,5±0,37	4,9±0,58

IgG-антитіл після безсимптомної НіВ-інфекції або контакту з іншими антигенами, які індують перехресний імунітет. Відомо, що продукція анти-PRP антитіл може стимулюватись при колонізації *Escherichia coli* K-100 та іншими кишковими бактеріями [8]. Однак захисний ефект природного імунітету внаслідок безсимптомної інфекції або перехресно-реагуючих антигенів проти інвазивних НіВ-інфекцій вивчений недостатньо. Є дані, що анти-PRP IgG-антитіла, що утворюються при природному імунітеті, менш ефективні в захисті проти НіВ-інфекції порівняно з антитілами, що продукуються після вакцинації. Антитіла, що індуються у не щеплених проти НіВ осіб перехресно-реагуючими антигенами, мають нижчу функціональну активність. Це підтверджено результатами досліджень, які не виявили кореляції між рівнем природних анти-PRP IgG-антитіл та бактерицидною активністю сироватки крові [15,29]. Цікавими є дані спостереження, яке вказує на необхідність вищої концентрації анти-PRP антитіл у ВІЛ-інфікованих осіб для досягнення таких самих рівнів бактерицидної активності сироватки крові порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ [20]. Це свідчить про те, що концентрація анти-PRP IgG-антитіл 1,0 мкг/мл, яка корелює із захистом проти інвазивних НіВ-захворювань, серед осіб, не інфікованих ВІЛ, може бути недостатньою для захисту ВІЛ-інфікованих осіб.

Більшість повідомлень щодо імуногенності кон'югованих НіВ-вакцин у ВІЛ-інфікованих дітей свідчать про нижчу середню концентрацію анти-PRP IgG після вакцинації їх проти НіВ-інфекції порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ [21]. У дослідженні JS. Read (2009) виявлена незначна кореляція між відповіддю анти-PRP IgG-антитіл, клінічною або імунологічною стадією, та/або вірусним навантаженням ВІЛ у ВІЛ-інфікованих дітей [24]. За даними досліджень, відсоток дітей з ВІЛ-інфекцією, що досягають титрів анти-PRP IgG-

антитіл $\geq 1,0$ мкг/мл, який корелює з довготривалим захистом проти НіВ-інфекції, коливається в межах 46–88% [13]. У ВІЛ-інфікованих дітей захисний рівень антитіл $\geq 1,0$ мкг/мл рідше утримується більше року після вакцинації, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ (57% проти 89% відповідно) [14]. Дослідження з Південної Африки виявило нижчу ефективність кон'югованої НіВ-вакцини (43,9%) у ВІЛ-інфікованих дітей віком менше року порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ (96,5%) [15].

Зважаючи на недостатню ефективність природного захисту ВІЛ-інфікованих дітей проти інвазивних НіВ-захворювань, більшість експертів Європи та США на сьогодні рекомендують щеплення проти НіВ-інфекції дітям з ВІЛ-інфекцією віком старше п'яти років, які не отримали вакцинацію проти цього збудника [10,18,23]. Актуальним є введення рекомендації щодо вакцинації проти НіВ-інфекції ВІЛ-інфікованих дітей віком старше п'яти років у Національний Календар щеплень.

Стан захищеності проти кашлюка

Аналіз даних вакцинального анамнезу показав, що всі ВІЛ-інфіковані діти з групи дослідження отримали щеплення проти кашлюка, від трьох до п'яти доз вакцини. Повністю імунованими проти кашлюка п'ятьма дозами вакцини АКДП/АаКДП були 27% (14/51) дітей з ВІЛ-інфекцією, 45,0% (23/51) отримали чотири дози вакцини, 19,6% (10/51) були вакциновані трьома дозами вакцини. Усі діти отримали останню дозу вакцини проти кашлюка понад п'ять років тому. Більшість дітей групи контролю були щеплені за календарем і отримали 4–5 доз вакцини АКДП/АаКДП, п'ятеро дітей отримали чотири дози вакцини, 15 дітей – п'ять доз вакцини, двоє дітей були щеплені трьома дозами вакцини.

Серед ВІЛ-інфікованих дітей, які отримали 3, 4 або 5 доз кашлюкової вакцини, не було виявлено достовірної різниці в рівнях анти-РТ антитіл, $127,6 \pm 12,3$ МО/мл, $114,9 \pm 14,7$ МО/мл та $115,8 \pm 9,1$ МО/мл відповідно.

ВІЛ-інфіковані діти з раннім початком АРТ (<2 років) (13/51) мали нижчий рівень антитіл до кашлюкового токсину, ніж діти, які почали АРТ пізніше, після двох років життя (38/51), – $104,5 \pm 9,2$ та $148,4 \pm 8,9$ відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що більшість дітей з раннім початком лікування ВІЛ-інфекції розпочали вакцинацію проти кашлюка пізніше, вони отримали першу дозу АКДП/АаКДП

у середньому у віці 12 місяців на тлі АРТ. Проведення вакцинації при відновленні імунної системи на АРТ дозволяє сформувати оптимальну і довготривалу імунну відповідь на вакцинальні антигени. Дані попередніх спостережень вказують на краще формування імунологічної пам'яті і довготривалий імунний захист проти вакцинокерованих інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей, що отримують вакцинацію на тлі раннього початку АРТ [1,2].

ВІЛ-інфіковані діти з пізнім початком АРТ отримали первинну серію вакцинації відповідно до Календаря щеплень на першому році життя, до початку АРТ. У таких дітей пізній початок лікування ВІЛ-інфекції асоціюється з прогресуванням імунодефіциту і втратою імунної відповіді, порушенням формування імунологічної пам'яті на вакцинальні антигени. Як показують дослідження, імунний захист проти вакцинокерованих інфекцій швидко втрачається у дітей з ВІЛ-інфекцією при прогресуванні імуносупресії [14,18,20].

На рисунку узагальнено рівень антитіл проти кашлюкового токсину у ВІЛ-інфікованих дітей та дітей групи контролю. У більшості дітей з ВІЛ-інфекцією (62%) спостерігався високий рівень анти-РТ IgG >100 МО/мл, тоді як у дітей, не інфікованих ВІЛ, найчастіше визначались анти-РТ антитіл у межах 50–100 МО/мл. Середня концентрація антитіл до кашлюкового токсину була вищою у ВІЛ-інфікованих дітей, ніж у групі контролю (115,5±7,6 МО/мл проти 84,7±10,6 МО/мл, $p < 0,05$). Висока поширеність анти-РТ IgG >100 МО/мл серед ВІЛ-інфікованих дітей може бути зумовлена нещодавнім захворюванням на кашлюк. Оскільки діти не були щеплені проти кашлюка в останні п'ять років, високий рівень анти-РТ IgG не може бути пов'язаний з вакцинацією.

Дані дослідження частоти кашлюка у ВІЛ-інфікованих підлітків, проведеного в країнах Африки, демонструють високий рівень носійства *B. pertussis* та інфекції, викликаній цим збудником, у дітей з ВІЛ-інфекцією (37,5%) порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ [7]. Як свідчать дані дослідження частоти серопозитивних до кашлюку ВІЛ-інфікованих осіб, проведеного в США, у 4,3% не щеплених в останні шість місяців дорослих з ВІЛ були виявлені серологічні дані про нещодавно перенесений кашлюк, а щорічна частота інфікування кашлюком серед осіб, які не були вакциновані протягом останніх п'ятих років,

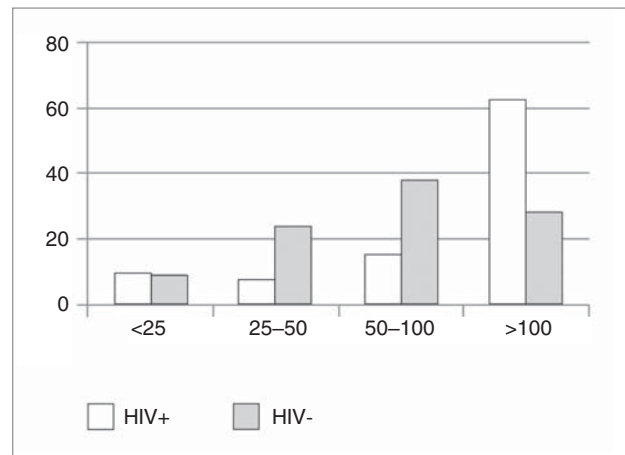


Рис. Сироватковий рівень антитіл проти кашлюкового токсину (МО/мл) у ВІЛ-інфікованих дітей та дітей групи контролю

становила 10,5–17,5%. Цей показник в 1000 разів перевищує частоту повідомлених випадків кашлюку в популяції, що узгоджується з результатами інших досліджень, які вказують на занижену кількість випадків кашлюка, який є поширеною інфекцією серед ВІЛ-інфікованих осіб [28].

Дослідження імуногенності ацелюлярної вакцини проти кашлюка у ВІЛ-інфікованих дітей, середній вік 45 місяців, повідомляли про продукцію специфічних антитіл у 50% пацієнтів, але титри антитіл були нижчими, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ [14]. Підвищення титру специфічних антитіл корелювало з числом CD4⁺ Т-лімфоцитів, і значне зростання титру антитіл виявлено через чотири місяці після третьої дози імунізації.

Отже, дані проведеного нами дослідження демонструють високу частоту нещодавно перенесеного кашлюка у підлітків з ВІЛ-інфекцією, незважаючи на попередню вакцинацію в дошкільному віці. Введення додаткової дози ацелюлярної кашлюкової вакцини ВІЛ-інфікованим дітям шкільного віку є актуальним у захисті цієї вразливої групи проти кашлюка.

Висновки

Дані дослідження вказують на низький рівень щеплення проти Ніб та кашлюка дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією. Неможливість забезпечити захист цих дітей від вакцинокерованих захворювань не тільки створює загрозу захворюваності, але й підвищує ризик передачі інфекцій іншим особам з їхнього оточення.

Переважає більшість ВІЛ-інфікованих дітей підліткового віку мають імунітет до Ніб, отриманий, імовірно, після перенесеної інфекції або експозиції перехресними антигенами.

Тому актуальним є проведення вакцинації проти Ніб дітям з ВІЛ-інфекцією старше п'яти років, які не отримали щеплення раніше або були щеплені неповністю. Наявність високого рівня антитіл до кашлюкового токсину у більшості підлітків з ВІЛ-інфекцією свідчить про високу захворюваність їх на кашлюк.

З метою захисту ВІЛ-інфікованих дітей проти кашлюка необхідно рекомендувати введення бустерної дози ацелюлярної кашлюкової вакцини зі знизеним вмістом антигенів дітям шкільного віку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2013). Проблеми імунізації ВІЛ-інфікованих дітей (огляд літератури). Современная педиатрия. 2(50): 10–17.
2. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2015). Вакцинація дітей з ВІЛ-інфекцією. Методичні рекомендації: 28.
3. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2018). Поствакцинальний імунітет дітей з ВІЛ-інфекцією. Современная педиатрия. 6(94): 41–46. doi 10.15574/SP.2018.94.41
4. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 №595 (2011). <http://www.moz.gov.ua>.
5. Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха А.П (редактори) (2018). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. Київ: ВСВ Медицина.
6. Abzug MJ, Song Lin-Ye, Fenton T et al. (2007). Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Pediatrics. 120 (5): 1190–1202.
7. Anukam KC, Osazuwa EE, Mbata TI, Ahonkhai IN. (2004). Increased incidence of pertussis and paraptussis in HIV-1 positive adolescents vaccinated previously with whole-cell vaccine. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 20: 231–234.
8. Arvas A, Gur E, Hrisi Bahar H et al. (2008). Haemophilus influenzae type b antibodies in vaccinated and non-vaccinated children. Pediatrics International. 50: 469–473.
9. Arya BK, Bhattacharya SD, Sutcliffe CG et al. (2016). Immunogenicity and safety of two doses of catch-up immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Indian children living with HIV. Vaccine. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.12>
10. Bamford A, Emma C, Manno EC et al. (2016). Immunisation practices in centres caring for children with perinatally acquired HIV: A call for harmonization. Vaccine. 34: 5587–5594.
11. Briere EC, Rubin L, Moro PL. (2014). Prevention and Control of Haemophilus influenzae type b disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 63
12. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C et al. (2012). Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-infected children. Human Vaccine and Immunotherapeutics. 8: 12: 1784–1794.
13. Cordero E, Pachon J, Rivero A. et al. (2000). Haemophilus influenzae pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected patients. Clinical Infectious Diseases. 30: 461–5.
14. Kerneis S, Launay O, Turbelin C et al. (2014). Long-term immune responses to vaccination in HIV-Infected patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 58(8): 1130–9.
15. Madhi SA, Kuwanda L, Saarinen L et al. (2005, Dec). Immunogenicity and effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. Vaccine. 23(48–49): 5517–5525.
16. Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA et al. (2010). Haemophilus influenzae type B disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccine. Vaccine. 28: 1677–1683.
17. Manno EC, Bamford A, Rojo P, Volokha A et al. (2015, 19–22 July). Immunization practice and vaccine safety perception in centres caring for children with perinatally acquired HIV: results from the Pediatric European Network for Treatment of AIDS survey. Abstract book of 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: 272.
18. Melvin AJ. (2003). Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have Human Immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. Pediatrics. 111: 641–644.
19. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. (2012). Guidance on vaccination of HIV-Infected children in Europe. HIV Medicine. 13(6): 333–336.
20. Moss WJ, Sutcliffe CG. (2010). Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis. 10: 630–4.
21. Nix EB, Hawdon N, Gravelle S et al. (2012). Risk of invasive Haemophilus influenzae Type b (Hib) disease in adults with secondary immunodeficiency in the post-Hib vaccine era. Clinical and Vaccine Immunology. 19(5): 766–771.
22. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. (2004). Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis. 4: 510–518.
23. Perrett KP, John TM, Jin C et al. (2014). Long-term persistence of immunity and B-cell memory following Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination in early childhood and response to booster. Clinical Infectious Diseases. 58(7): 949–59.
24. Read JS et al. (1998). The immunogenicity of Haemophilus influenzae Type b conjugate vaccines in children born with Human Immunodeficiency virus-infected women. Pediatr Infect Dis J. 17: 391–97.
25. Rubin LG., Levin M.J., Per Ljungman et al. (2014). 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clinical Infectious Diseases. 58(3): 44–100.
26. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P et al. (2015). Seroprevalence and vaccination coverage of vaccinepreventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 11: 1: 263–269.
27. Succi R, Margot R, Krauss MR, Harris R et al. (2018). Immunity after childhood vaccinations in perinatally HIV-exposed children with and without HIV infection in Latin America. The Pediatric Infectious Disease Journal. 37 (4).
28. Tejiokem MC, Njamperero E, Gouandjika J et al. (2009, Apr). Whole-cell pertussis vaccine induces low antibody levels in Human Immunodeficiency virus-infected children living in Sub-Saharan Africa. Clinical and Vaccine Immunology. 16(4): 479–483. doi 10.1128/CVI.00312–08
29. Troy SB et al. (2016). Seroprevalence of pertussis infection in HIV-infected adults in United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 73(3): 282–286.
30. Ulanova M, Hawdon N, Nix E et al. (2011). Immune response of adults with secondary immunodeficiency to pediatric Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 7(2): A23.

Сведения об авторах:

Раус Ирина Владимировна — врач-инфекционист детский, Киевская городская клиническая больница №5, Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом. Адрес: г. Киев, ул. Отдыха, 11.

Статья поступила в редакцию 09.01.2019 г.; принята в печать 27.03.2019 г.

УДК 618.396-02:618.3-06-037

Д.О. Говсеєв

Прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок із високим перинатальним ризиком

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Київський міський пологовий будинок №5, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):25-29; doi 10.15574/SP.2019.99.25

Мета: підвищення ефективності прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком на підставі використання сучасних інформативних маркерів.**Матеріали і методи.** Було обстежено 150 жінок з різним ступенем перинатального ризику. Для перевірки алгоритму додатково відібрано 50 жінок з ускладненнями при попередній вагітності. Жінкам проведено комплекс клінічних, ехографічних, доплерометричних, кардіотокографічних, лабораторних досліджень.**Результати.** Визначення інформативності клінічних факторів ризику, доповнених лабораторно-діагностичними тестами оцінки фетоплацентарного гомеостазу, дозволило розробити оціночно-прогностичну шкалу ризику розвитку повторних гестаційних ускладнень. Запропонована бальна вимірвальна система оцінки ризику гестаційних ускладнень дозволяє обґрунтувати доцільність проведення лікувальних заходів у групі ризику. Даний підхід відкриває перспективу виділення контингенту вагітних, які не потребують проведення лікувально-профілактичних заходів, що дозволить уникнути необґрунтованих втручань у гестаційний процес.**Висновки.** Використання запропонованої методики прогнозування дозволить знизити частоту повторних ускладнень вагітності.**Ключові слова:** вагітність, повторні ускладнення, перинатальний ризик, прогнозування.

Forecasting of repeated complications at women with high perinatal risk

D.A. GovseevShupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
Kyiv City Maternity Hospital N5, Ukraine**Research objective** - rising of forecasting effectiveness of repeated complications of gestation at women with high perinatal risk on the basis of use of modern informative markers.**The material and research methods.** Було обстежено 150 жінок з різним ступенем перинатального ризику. Для перевірки алгоритму додатково відібрано 50 жінок з ускладненнями при попередній вагітності. In a complex of the conducted researches were included clinical, ehografical, dopplerometrical, cardiotocografical, laboratory.**The received results.** Determination of informational content of the clinical risk factors added with laboratory troubleshooting tests of an assessment of fetoplacental homeostasis, allowed to develop an estimated and prognostic scale of risk of development of repeated gestational complications. The offered mark measuring system of an assessment of risk of gestational complications allows to prove expediency of carrying out medical actions in group of risk. At the same time with it presented approach opens prospect of allocation of the contingent of the pregnant women who aren't needing carrying out treatment-and-prophylactic actions that will allow to avoid unreasonable interventions in gestational process.**The conclusion** — use of an offered technique of forecasting will allow to reduce the frequency of repeated complications of pregnancy.**Key words:** pregnancy, repeated complications, perinatal risk, forecasting.

Прогнозирование повторных осложнений у женщин с высоким перинатальным риском

Д.А. ГовсеєвНациональная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Киевский городской родильный дом №5, Украина**Цель:** повышение эффективности прогнозирования повторных осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском на основе использования современных информативных маркеров.**Материалы и методы.** Были обследованы 150 женщин с разной степенью перинатального риска. Для проверки алгоритма дополнительно отобраны 50 женщин с осложнениями во время предыдущей беременности. Женщинам проведен комплекс клинических, эхографических, доплерометрических, кардиотокографических, лабораторных исследований.**Результаты.** Определение информативности клинических факторов риска, дополненных лабораторно-диагностическими тестами оценки фетоплацентарного гомеостазу, позволило разработать оценочно-прогностическую шкалу риска развития повторных гестационных осложнений. Предложенная бальная измерительная система оценки риска гестационных осложнений позволяет обосновать целесообразность проведения лечебных мероприятий в группе риска. Одновременно с этим представленный подход открывает перспективу выделения контингента беременных, не нуждающихся в проведении лечебно-профилактических мероприятий, что позволит избежать необоснованных вмешательств в гестационный процесс.**Выводы.** Использование предлагаемой методики прогнозирования позволит снизить частоту повторных осложнений беременности.**Ключевые слова:** беременность, повторные осложнения, перинатальный риск, прогнозирование.

Вступ

У сучасному акушерстві складання прогнозу гестаційних і перинатальних ускладнень ґрунтується на концепції високого ризику [2,6], але складність патогенетичних механізмів їх формування обмежує можливості цілеспрямованого прогнозування. Основним досягненням сучасного етапу вивчення патогенезу акушерських ускладнень є кардинальне

розширення уявлень щодо ангіогенного дисбалансу та судинних порушень, які супроводжують початкові стадії плацентарної недостатності та асоційованих з нею гестаційних ускладнень, а також визначення значення ендотеліальної дисфункції у їх клінічній маніфестації [4,7]. Виявлення доклінічних системних змін в організмі жінки відкриває перспективу

верифікації провісників гестаційних ускладнень на підставі скринінг-дослідження біохімічних та біофізичних показників [1,5]. Однак жоден із методів ранньої діагностики не може претендувати на ідеальний скринінг, індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів невисока, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їх ефективного прогнозування з перспективою використання не одного, а цілого ряду клінічних та біохімічних маркерів [3,7]. Для оптимізації антенатального обстеження з метою формування груп ризику доцільно використовувати найбільш інформативні з доступних тестів оцінки фетоплацентарного гомеостазу, а обґрунтування необхідності всіх видів досліджень повинно мати доказову базу, засновану на епідеміологічному підході до верифікації окремих факторів ризику.

Більш точна ідентифікація груп ризику на підставі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробці цілеспрямованих заходів профілактичного та лікувального впливу та обмеженню «акушерської агресії», особливо у жінок з повторними гестаційними ускладненнями.

Метою дослідження було підвищення ефективності прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком на підставі використання сучасних інформативних маркерів.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереження безвипірковим методом було взято 150 жінок, які стали на облік у жіночій консультації, мали одноплідну вагітність та погодилися на обстеження впродовж усього періоду гестації. Для контролю відібрали 50 невагітних жінок. Середній вік вагітних склав $25,8 \pm 0,4$ року, жінок групи контролю — $24,9 \pm 0,7$ року ($p > 0,05$). Після завершення вагітності, залежно від особливостей її перебігу та наслідку, було виконано розподіл жінок на клінічні групи:

- першу групу склали 50 жінок, вагітність у яких перебігала з різними акушерськими ускладненнями (загрозою переривання вагітності, гестозом, порушенням стану плода) та завершилась несприятливим перинатальним наслідком: антенатальною загибеллю плода, передчасними пологамі, народженням доношених дітей з пренатальною гіпотрофією і/або захворюваннями постгіпоксичного генезу;

- другу групу склали 50 жінок, вагітність у яких також мала ускладнений перебіг, але завершилась народженням здорових доношених дітей;
- третю групу склали 50 жінок з фізіологічним перебігом та наслідком вагітності.

У комплекс обстеження було включено клінічні, ехографічні, доплерометричні, картографічні, лабораторні (рівень плацентарного фактору зростання (PIGF), стабільних метаболітів оксиду азоту, індетеліну-1, концентрація С-реактивного білка, молекул середніх мас) дослідження за загальноприйнятими методиками [5].

Статистичну обробку результатів проводили відповідно до рекомендацій О.П. Мінцера та співавт. [4].

Відповідно до мети дослідження, була розроблена таблиця бальної оцінки факторів перинатального ризику у жінок із повторними ускладненнями гестації.

Для оцінки інформативності алгоритму перинатального моніторингу додатково застосовано безвипіркове обстеження 50 жінок з одноплідною вагітністю відповідно до складеної програми. Оцінених за вищевказаною шкалою вагітних розподілено на групу сприятливого прогнозу та групу ризику щодо виникнення повторних ускладнень гестації. Після завершення вагітності у даних жінок було зроблено остаточні висновки.

Дослідження були проведені відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було ухвалено комісією з питань біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати оцінки перинатального ризику показали, що несприятливий наслідок вагітності для плода був асоційований з факторами, аналогічними встановленим факторам у процесі оцінки ризику розвитку гестаційних ускладнень. Так, із соматичних захворювань фактором, що значно підвищує перинатальний ризик, є гіпертонічна хвороба (відносний ризик (ВР)=2,1), а факторами, що помірно впливають на збільшення ризику, були ожиріння (ВР=1,5) та анемія, що виявляється в I триместрі вагітності (ВР=1,3). Значно більше ризик несприятливого перинатального наслідку підвищувало паління (ВР=2,1). З анамнестичних показників суттєвим фактором ризику був дефіцит маси тіла до вагітності (ВР=1,7). У рамках проведеного дослідження вказівка на

штучні аборти в анамнезі підвищувала перинатальний ризик незначно ($BP=1,1$), але ранні репродуктивні втрати збільшували ризик у 1,3 разу, а наявність трьох і більше випадків переривання вагітності сприяла збільшенню ризику у 1,4 разу.

Внаслідок мультифакторності гестаційних і перинатальних ускладнень можливість їх цілеспрямованого і достовірного прогнозування, заснованого на виділенні тільки клініко-анамнестичних та ультразвукових факторів ризику, дуже утруднена. Цей факт визначає необхідність пошуку прогностично достовірних маркерів акушерського та перинатального ризику, заснованих на вивченні основних механізмів формування гестаційних ускладнень.

Результати проведеного аналізу дозволили встановити, що стандартний об'єм гормонального обстеження у більшості випадків не дозволяє діагностувати доклінічні зміни, що розвиваються у фетоплацентарній системі.

Важлива роль у розвитку матково-плацентарно-судинної сітки у процесі морфофункціонального становлення фетоплацентарного комплексу відводиться оптимальній продукції проангіогенних факторів [7].

Наше дослідження показало, що у пацієток з фізіологічною вагітністю PIGF прогресивно збільшувався у процесі формування та розвитку плаценти, досягав піку в 27–31 тиждень та дещо знижувався до 32–35 тижнів гестації. Формування типових гестаційних ускладнень (загрози переривання вагітності, прееклампсії, плацентарної дисфункції) супроводжувалось наявністю загальної закономірності у вигляді зниження сироваткової концентрації PIGF протягом усього періоду гестації.

Однак у пацієток із гестаційними ускладненнями, вагітність яких завершилась народженням здорових дітей, суттєві відмінності в показниках концентрації PIGF із фізіологічною вагітністю відсутні. Водночас у жінок з несприятливими перинатальними наслідками зниження експресії PIGF було виявлено у процесі анатомічного формування плаценти, зберігалось і прогресувало протягом усієї вагітності, а максимальне значення показника навіть не досягало рівня, характерного для жінок із фізіологічною вагітністю у терміні 21–26 тижнів. Цей факт вказує на порушення процесів плацентарного ангіогенезу і, отже, неповноцінність її компенсаторних можливостей. Імовірно, цей маркер є одним із найбільш ранніх пре-

дикторів плацентарної дисфункції та несприятливого наслідку вагітності для плода.

У розвитку вагітності важливу роль відіграє функціональний стан судинного ендотелію, що забезпечує зниження периферичного судинного опору та підсилення маткового кровотоку завдяки вазодилатуючому ефекту оксиду азоту [6].

Згідно з отриманими нами результатами, у жінок із гестаційними ускладненнями, що народили здорових дітей, у ранні терміни вагітності не встановлено достовірних відмінностей у рівні стабільних метаболітів оксиду азоту порівняно з показниками жінок з фізіологічною вагітністю ($p>0,05$). Водночас у пацієток з несприятливими перинатальними наслідками в I триместрі показники були достовірно нижчими, ніж у жінок, що народили здорових дітей. Це дозволяє припустити наявність серйозних змін функціонального стану судинного ендотелію. Тенденція до деякого збільшення даного показника в II триместрі вагітності (до $10,21\pm 0,27$ мкМ/л у терміні 15–21 тиждень і $10,07\pm 0,37$ мкМ/л у 22–28 тижнів) може бути пов'язана з проявом компенсаторних можливостей, спрямованих на підтримку мікроциркуляції у ділянці плацентарного ложа для запобігання перериванню вагітності. У III триместрі гестації сироваткова концентрація стабільних метаболітів оксиду азоту у пацієток з гестаційними ускладненнями, не залежно від перинатального наслідку, достовірно відрізнялась від показників жінок із фізіологічною вагітністю. При цьому найбільше зниження величини маркера на стадії прояву гестаційних ускладнень встановлено у жінок, що народили хворих дітей.

У процесі кореляційного аналізу між концентрацією стабільних метаболітів оксиду азоту і кількісними вмістом фактору зростання плаценти у сироватці крові у ранні терміни вагітності було встановлено пряму залежність із високим ступенем достовірності ($r=0,706$; $p<0,0001$). У II триместрі вагітності дана закономірність зберігалась: спряженість показників була позитивною і статистично значущою ($r=0,783$; $p<0,0001$).

Дослідження концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові показало, що як у здорових вагітних, так і у пацієток з гестаційними ускладненнями в ранні терміни, рівень даного маркера був порівняним з показниками групи контролю ($0,64\pm 0,4$ моль/мл, $p>0,05$) і суттєво не змінився у II триместрі вагітності.

Фізіологічні процеси, що зумовлюють нормальний перебіг вагітності, зіставлені зі структурними і функціональними взаємодіями тка-

нин плідного яйця та ендометрія. Ці процеси супроводжуються деяким ушкодженням тканин материнського організму та розвитком запальної відповіді, значення якого при фізіологічній та ускладненій вагітності дотепер залишається мало вивченим [2,6,7]. Маркером запальних змін, у рамках нашого дослідження, є сироваткова концентрація С-реактивного білка (hsCRP).

У I триместрі фізіологічної вагітності концентрація hsCRP ($4,43 \pm 0,32$ мг/л) значно перевищувала рівень білка у невагітних жінок ($1,27 \pm 0,15$ мг/л, $p < 0,01$), вказуючи на асоціативність процесів плацентации та запалення. Результати динамічного обстеження здорових вагітних виявили достовірно збільшення експресії hsCRP (до $5,81 \pm 0,67$ мг/л у терміні 15–21 тиждень, $p < 0,05$). У кінці II триместру вагітності концентрація hsCRP становила $5,73 \pm 0,56$ мг/л, у 29–35 тижнів – $5,42 \pm 0,87$ мг/л ($p > 0,05$). При доношеній фізіологічній вагітності концентрація hsCRP збільшилась до $6,67 \pm 0,73$ мг/л ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки сироваткової концентрації С-реактивного білка у пацієнток з гестаційними ускладненнями свідчив про формування більш виразної запальної відповіді на ранніх етапах гестаційного процесу. У I триместрі вагітності концентрація білка становила $5,85 \pm 0,63$ мг/л у жінок із несприятливими перинатальними наслідками і $6,26 \pm 0,77$ мг/л у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, що народили здорових дітей, достовірно перевищуючи показник жінок із фізіологічною вагітністю ($4,42 \pm 0,3$ мг/л, $p < 0,05$). У III триместрі вагітності запальна відповідь була значно інтенсивнішою у пацієнток із несприятливими наслідками вагітності для плода ($8,78 \pm 0,99$ мг/л / $5,42 \pm 0,86$ мг/л, $p < 0,05$), але при доношеній вагітності зміни у рівні С-реактивного білка у жінок порівнюваних груп були недостовірними у зв'язку з наявністю як дуже високих ($30,5$ г/л), так і низьких значень маркера (2 мг/л). Як показали дослідження, даний факт обумовлений характером гестаційних ускладнень, і найбільш високі показники були зареєстровані у вагітних з прееклампсією.

У жінок з наступним розвитком прееклампсії вже у I триместрі була зареєстрована достовірно вища експресія hsCRP ($7,88 \pm 0,82$ мг/л), ніж при фізіологічній вагітності ($4,43 \pm 0,32$ мг/л, $p < 0,01$), і відмічено прогресуюче збільшення концентрації білка: при термінах вагітності 29–35 тижнів концентрація hsCRP становила

$10,07 \pm 1,13$ мг/л ($p < 0,01$), при доношеній вагітності – $12,97 \pm 2,09$ ($p < 0,05$).

Сучасні уявлення щодо патофізіології гестозу припускають також формування ендогенної інтоксикації як важливого компонента патогенезу [7]. Наші дослідження рівня середньомолекулярних пептидів (молекул середніх мас (МСМ)) показали, що при фізіологічній вагітності параметри ендогенної інтоксикації не зазнають суттєвих змін навіть до її завершення. Водночас у вагітних з прееклампсією латентний токсикоз виявлявся з початку II триместру.

Кореляційний аналіз між сироватковою концентрацією С-реактивного білка і рівнем середньомолекулярних пептидів встановив наявність прямого взаємозв'язку показників з високим ступенем достовірності (hsCRP – МСМ-254 нм: $r = 0,783$; $p < 0,001$; hsCRP – МСМ-22 нм: $r = 0,672$; $p < 0,001$).

Оскільки у клінічній практиці доводиться розглядати сукупний, а не індивідуальний, вплив факторів ризику на можливість розвитку ускладнень, основу прогнозу гестаційних ускладнень склав клініко-анамнестичний підхід, що ґрунтується на сучасних методах статистичного аналізу, що був доповнений результатами пальпаторного обстеження вагітних. Проведений клінічний аналіз, з урахуванням показників фетоплацентарного гомеостазу в I – на початку II триместрів вагітності, дозволив виконати математичну оцінку факторів ризику, на підставі якої виявлено фактори, що підвищують імовірність розвитку гестаційних ускладнень і несприятливого перинатального наслідку. Математичний аналіз для оцінки імовірності розвитку гестаційних ускладнень включав наступні етапи: 1) виявлення залежності між розвитком ускладнень і факторами, що розглядаються; 2) визначення імовірності розвитку ускладнень для кожного із виявлених факторів ризику; 3) прогнозування розвитку ускладнень на підставі сукупності виявлених факторів ризику.

Визначення інформативності клінічних факторів ризику, доповнених лабораторно діагностичними тестами оцінки фетоплацентарного гомеостазу, дозволило розробити оціночно-прогностичну шкалу ризику розвитку повторних гестаційних ускладнень (табл.).

Середня сумарна оцінка жінок з фізіологічною вагітністю становила $3,9 \pm 1,5$ бала ($M \pm \sigma$), пацієнток з гестаційними ускладненнями –

Таблиця

Шкала оцінки ризику розвитку гестаційних ускладнень

Ознака	BP1	Шанс	ВШ2	ВП	Бал
<i>соціальні фактори</i>					
Паління	1,44	15,7	8,44	7,44	7
Дефіцит маси тіла	1,09	2,75	1,34	1,3	1
Незареєстрований шлюб	1,06	2,45	1,21	1,15	1
<i>акушерсько-гінекологічний анамнез</i>					
Рубець на матці	1,12	3,0	1,46	1,44	1
Безпліддя	1,09	2,71	1,31	1,29	1
Мимовільні аборти	1,32	6,0	3,21	2,5	3
Три і більше мимовільних і/або штучних абортів в анамнезі	1,26	4,88	2,46	2,39	2
Передчасні пологи	1,44	1,0	6,21	5,38	5
Преeklampсія	1,32	4,88	2,87	2,3	2
<i>соматичні захворювання</i>					
Гіпертонічна хвороба	1,36	9,5	4,79	4,44	4
Ожиріння	1,23	4,26	2,2	2,02	2
Захворювання нирок	1,06	2,45	1,23	1,14	1
Анемія у ранні терміни вагітності	1,3	2,33	1,15	1,09	1
<i>результати скринінг-обстеження</i>					
Сироваткова концентрація PAPP-A $\leq 2,2$ мкг/мл у 10–11 тижнів	1,21	3,29	1,91	1,36	1
Носійство <i>Chlamydia trachomatis</i>	1,22	4,4	2,18	1,97	2
Носійство <i>Toxoplasma gondii</i>	1,24	4,58	2,35	2,11	2
<i>додаткові лабораторні тести у ранні терміни вагітності</i>					
Сироваткова концентрація стабільних метаболітів NO $\leq 8,2$ мкМ/л	1,93	8,0	1,69	6,2	6
Сироваткова концентрація С-реактивного білка $\geq 8,0$ мг/л	1,61	8,5	6,8	4,67	5
Сироваткова концентрація С-реактивного білка $\leq 2,9$ мг/л	1,18	2,83	1,69	1,57	2

Примітка: BP – відносний ризик; ВШ – відношення шансів; ВП – достовірність відмінностей.

12,2±1,8 бала ($M \pm \sigma$), загальна сумарна оцінка становила 8,9 бала, тому при індивідуальній проспективній оцінці кількість балів 9 і вище вказує на високий ризик розвитку ускладнень вагітності.

Висновки

Запропонована бальна вимірвальна система оцінки ризику гестаційних ускладнень

дозволяє обґрунтувати доцільність проведення лікувальних заходів у групі ризику. Запропонований підхід відкриває перспективу виділення контингенту вагітних, які не потребують проведення лікувально-профілактичних заходів, що дозволить запобігти необґрунтованим втручанням у гестаційний процес.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабкина ТМ. (2014). Эхографические методы исследования в акушерстве и гинекологии. Клиническая медицина. 4: 123–126.
2. Запорожан ВМ. (2016). Акушерство і гінекологія. Київ: Здоров'я: 240.
3. Игитова МБ. (2016). Прогнозирование и лечение беременных с высоким риском развития акушерских осложнений. Акушерство и гинекология. 3: 43–51.
4. Минцер АП. (2014). Статистические методы исследования в диссертационных работах. Практическая медицина. 4: 87–92.
5. Назаренко ГИ. (2016). Лабораторные методы исследования в клинической медицине. Москва: Медицина: 358.
6. Радзинский ВЕ. (2016). Плацентарная недостаточность прогнозирования и ее коррекция. Акушерство и гинекология. 1: 11–16.
7. Сердюк ГВ, Момот АП, Воробьева ЕН. (2016). Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка и проангиогенных факторов роста как маркеров системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 6: 3–8.

Сведения об авторах:

Госев Дмитрий Александрович — зам. гл. врача Киевского городского родильного дома №5, доц. каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Статья поступила в редакцию 13.12.2018 г.; принята в печать 04.04.2019 г.

УДК 616.24-073.173:616.248-06:616.211-002]-056.43-057.874

О.К. Колоскова, Г.О. Мислицька, Т.М. Білоус, С.І. Тарнавська

Клінічно-спірографічні особливості коморбідності атопічної бронхіальної астми з алергічним ринітом у шкільному віці

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):30-34; doi 10.15574/SP.2019.99.30

Мета: виявити окремі клінічні та інструментальні особливості коморбідного перебігу астми з алергічним ринітом (АР) на підставі результатів лонгітудинального (тривалістю п'ять років) динамічного спостереження.

Матеріали і методи. Обстежено когорту із 70 хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку. Групу I сформував 41 хворий на бронхіальну астму (середній вік — 11,01±0,35 року), групу II — 29 дітей (середній вік — 11,41±0,3 року) із коморбідним перебігом астми та АР. За основними клінічними характеристиками групи були порівнянними.

Результати. Встановлено наявність дисонансу між клінічною та спірографічною (за даними рутинної спірографії) оцінкою контролю бронхіальної астми, що слід враховувати з огляду на коморбідний перебіг астми з АР. Коморбідний перебіг бронхіальної астми та АР асоціює з вірогідним ризиком важких загострень (OR 1,7–3,3), що обґрунтовує ліберальне призначення системних глюкокортикостероїдних препаратів. За коморбідного перебігу астми та АР має місце деструктивний еозинофільно-опосередкований запальний процес слизової носа (частка еозинофілів у мазку-відбитку становила 33,5±13,3%), що вимагає індивідуалізованого протизапального лікування таких хворих.

Висновки. У пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми та АР у динаміці спостереження зростає частка важкої астми, яка погано контролюється стандартною базисною терапією з вірогідно вищим ризиком розвитку важких загострень хвороби.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергічний риніт, діти, назоцитограма.

Clinically-spirographic features atopic bronchial asthma comorbidity with allergic rhinitis at school age

O.K. Koloskova, H.O. Myslytska, T.M. Bilous, S.I. Tarnavska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Objective: establish specific clinical and instrumental features of the comorbid flow of asthma with allergic rhinitis (AR) based on the results of longitudinal (for 5 years duration) dynamic observation.

Material and methods. A cohort of 70 patients with bronchial asthma was studied in school-age children, which were divided into two clinical groups depending on the presence or absence of a comorbid flow of allergic pathology. Thus, the first group was formed by 41 patients with bronchial asthma (mean age — 11.01±0.35 years), and the remaining 29 children, whose average age was 11.41±0.3 years, with the comorbidity of asthma from AR entered the second group. The comparison groups were compared according to the basic clinical characteristics.

Results. Analysis of the results revealed the presence of dissonance between clinical and spirometric (according to routine spirometry) grade control asthma, which should be considered in view of the progress of comorbid asthma with allergic rhinitis. Course of comorbid asthma and allergic rhinitis is associated with more severe exacerbations of probable risk (OR 1.7–3.3), justifying the appointment of liberal system glucocorticosteroid drugs. Over the course of comorbid asthma and allergic rhinitis a destructive eosinophil-mediated inflammation of the nasal mucosa (percentage of eosinophils in smears was 33.5±13.3%) is requiring individualized anti-inflammatory treatment of such patients.

Conclusions. In patients with a comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in the dynamics of observation, the proportion of severe asthma which is poorly controlled by standard baseline therapy with a significantly higher risk of severe exacerbations of the disease increases.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, children, nasocytogram.

Клинико-спирографические особенности коморбидности атопической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом в школьном возрасте

Е.К. Колоскова, А.А. Мыслицкая, Т.М. Белоус, С.И. Тарнавская

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

Цель: определить отдельные клинические и инструментальные особенности коморбидного течения астмы с аллергическим ринитом (АР) на основании результатов лонгитудинального (продолжительностью пять лет) динамического наблюдения.

Материалы и методы. Обследована когорта из 70 больных бронхиальной астмой детей школьного возраста. Группу I сформировал 41 больной бронхиальной астмой ребенок (средний возраст — 11,01±0,35 года), группу II — 29 детей (средний возраст — 11,41±0,3 года) с коморбидным течением астмы и АР. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы.

Результаты. Установлено наличие диссонанса между клинической и спирографической оценкой контроля бронхиальной астмы, что следует учитывать при коморбидном течении астмы с АР. Коморбидное течение бронхиальной астмы и АР ассоциирует с вероятным риском тяжелых обострений (OR 1,7–3,3), что обосновывает либеральное назначение системных глюкокортикостероидных препаратов. При коморбидном течении астмы и АР имеет место деструктивный эозинофильно-опосредованный воспалительный процесс слизистой носа (доля эозинофилов в мазке-отпечатке составила 33,5±13,3%), что требует индивидуализированного противовоспалительного лечения таких больных.

Выводы. У пациентов с коморбидным течением бронхиальной астмы и АР в динамике наблюдения возрастает доля тяжелой астмы, которая плохо контролируется стандартной базисной терапией с достоверно более высоким риском развития тяжелых обострений заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, дети, назоцитограмма.

Вступ

Про коморбідність неінфекційних захворювань почали говорити у 70-х роках ХХ століття, визначивши її як поєднання в одного хворого двох чи більше хронічних, патогенетично пов'язаних захворювань, які збігаються у часі, незалежно від активності їх перебігу [2]. Спільність патогенетичних механізмів за коморбідної патології значно впливає на якість життя та показники смертності, які за наявності двох і більше нозологій підвищують ризик несприятливого прогнозу на 82% [11,12].

Атопічна бронхіальна астма (АБА) та алергічний риніт (АР) є типовими алергічними захворюваннями у дітей. Останніми роками частота коморбідності астми та АР зростає в усьому світі. Власне, у 70–90% хворих на бронхіальну астму мають місце клінічні ознаки АР, і 40–50% пацієнтів з АР мають астму [9]. Водночас діагноз АР у дитячій популяції встановлюється не більше, ніж у 0,5% випадків, що свідчить про гіподіагностику даного захворювання, яке значно погіршує якість життя дітей та впливає на перебіг інших патологічних станів [1]. Однак навколо імунопатологічної подібності та відмінностей між окремо астмою та коморбідним перебігом АБА із АР дискусії науковців точаться і дотепер.

Так, коморбідність АР та АБА призводить до розширення спектра і зростання ступеня сенсibilізації, погіршення контролю над захворюванням, оскільки АР може сприяти прогресуванню астми; аналогічним чином можна також покращити контроль астми через полегшення важкості АР [13].

Результати обстеження 6543 хворих [4] показали, що поширеність коморбідності астми та АР становила 7,3%, а хворі на АР мали утричі вищий ризик розвитку астми порівняно до суб'єктів без АР (23,8% та 7,5% відповідно). Атопічний анамнез вірогідно підвищував ризик як АР (OR 3,03, 95% CI 2,31–3,98), так і астми (OR 4,65, 95% CI 3,53–6,12), та особливо асоціював з коморбідністю цих станів. За коморбідності АБА з АР траплялися виразніші симптоми, особливо щодо нічних нападів (65% проти 36%), потреби у β_2 -агоністах (42% проти 30%), стероїдах (25% проти 13%).

Усупереч цьому дослідження грузинських колег, проведене у когорті 1450 дітей і підлітків упродовж 2010–2014 рр., не виявило статистично значущих відмінностей у важкості клінічного перебігу астми та спірографічних показниках хворих [3].

В одному з останніх досліджень, оприлюднених спеціалістами American Lung Association Airway Clinical Research Centers (ALA-ACRC) [10], у когорті 582 дітей (середній вік — 13 років, 60% — хлопчики) у 93% встановлено діагноз бронхіальної астми, у 65% — АР і у 11% — хронічний синусит. Показано, що у пацієнтів, які не страждали на астму, мав місце значно нижчий показник FEV1% ($p=0,008$), і діти без АР мали нижчий FEV1% ($p=0,003$) порівняно з пацієнтами із АР, особливо у віці до 11 років.

Виходячи із невизначеності остаточних поглядів на коморбідність АБА і АР, *метою* роботи було встановити окремі клінічні та інструментальні особливості коморбідного перебігу астми з АР на підставі результатів лонгітудинального (тривалістю п'ять років) динамічного спостереження.

Матеріал і методи дослідження

В умовах пульмо-алергологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня м. Чернівці» обстежено когорту із 70 хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку. Залежно від наявності коморбідного перебігу алергічної патології дітей розподілили на дві клінічні групи: I групу сформував 41 хворий на бронхіальну астму (середній вік — $11,01 \pm 0,35$ року); до II групи увійшли решта 29 дітей (середній вік — $11,41 \pm 0,3$ року) із коморбідним перебігом астми та АР. Діагноз АР встановлювали відповідно до сучасних вимог [1], з урахуванням персистування симптомів риніту впродовж не менше одного року, за оцінкою симптомів за бальною шкалою TSS (Total Symptoms Score) не менше 6 балів, а також результатами огляду і висновку дитячого оториноларинголога. Верифікували даний діагноз на підставі результатів прік-тестів або визначення специфічних IgE у сироватці крові.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ.

Критеріями входження у дослідження вважали інформовану згоду батьків та дітей щодо участі у дослідженні; шкільний вік хворих на бронхіальну астму; відсутність інших захворювань, які могли імітувати алергічну патологію.

В обох групах переважали хлопчики (68,0%), мешканців сільської місцевості у I групі був 61,0%, у II групі — 55% (в усіх випадках $P > 0,05$). Тривалість захворювання на

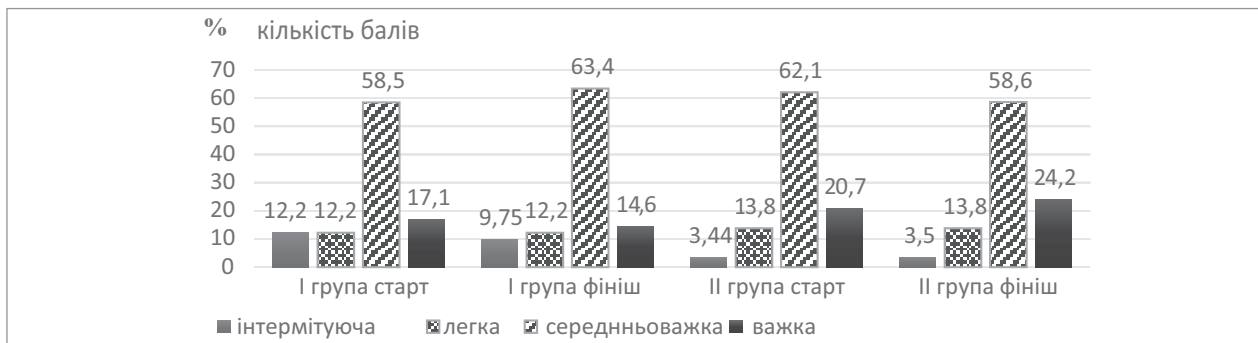


Рис. 1. Частота реєстрації окремих форм бронхіальної астми у групах порівняння у процесі динамічного спостереження (%)

бронхіальну астму становила у I групі $4,42 \pm 0,4$ року, у II групі — $4,7 \pm 0,4$ року ($P > 0,05$). У групах порівняння дебют астми визначався відповідно у ранньому віці — у 22,5% та 24,1% випадків; у дітей віком від 3-х до 6 років — у 26,8% та 24,1% спостережень, у віковій групі старше 6 років — у 51,2% проти 51,7% хворих (в усіх випадках $P > 0,05$).

Обстеження проводилося двічі: на початку і наприкінці динамічного спостереження, середня тривалість якого становила $4,9 \pm 0,2$ року. Отже, за основними клінічними ознаками на старті динамічного спостереження і на прикінцевому візиті групи були порівнянними.

Контроль над симптомами астми оцінювали за клінічно-інструментальною оціночною шкалою [6], на якій ґрунтуються сучасні підходи до оцінки менеджменту астми, адаптовані відповідно до настанов GINA, NAEP-EP [7], з урахуванням того, що сума ≤ 10 балів свідчила про досягнення контролю над симптомами астми, сума 11–16 балів асоціювала із частково контрольованим захворюванням, а сума ≥ 17 балів означала неконтрольований варіант.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що упродовж 5-річного динамічного спостереження відбулися певні зміни

у важкості перебігу астми з коморбідним перебігом АР або без нього, які свідчили про збільшення важкого персистування БА.

На рис. 1 наведена частота реєстрації окремих форм бронхіальної астми у групах порівняння у динаміці спостереження (%).

Отже, серед пацієнтів I групи відбулося збільшення частки хворих із середньоважким персистуванням астми за рахунок зменшення випадків інтермітуючого та важкого персистуючого варіантів захворювання. Натомість за коморбідного перебігу алергічної патології серед представників II групи збільшилась частка хворих із важким персистуванням астми за рахунок зменшення випадків її середньоважкого персистування. Проте не встановлено статистично значущого клініко-епідеміологічного ризику важкого персистування бронхіальної астми за коморбідності з АР: OR=1,54 (95%CI 0,8–3,1); RR=1,23 (95%CI 0,7–2,1); AR=11%. Водночас за відсутності коморбідності вірогідно зростав ризик більш легкого персистування астми порівняно з хворими II групи: OR=5,3 (95%CI 2,9–9,7); RR=1,7 (95%CI 1,1–2,7); AR=35%.

На рис. 2 наведена бальна оцінка клінічних ознак, які дозволяють сумарно оцінити контроль над симптомами бронхіальної астми, у дітей груп порівняння під час першого візиту.

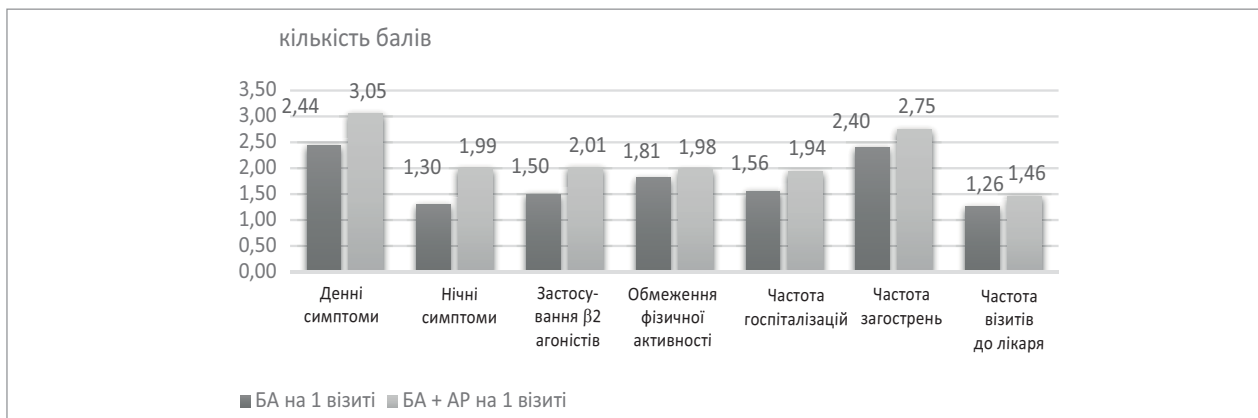


Рис. 2. Бальна оцінка клінічних ознак контрольованості астми у дітей груп порівняння під час першого візиту

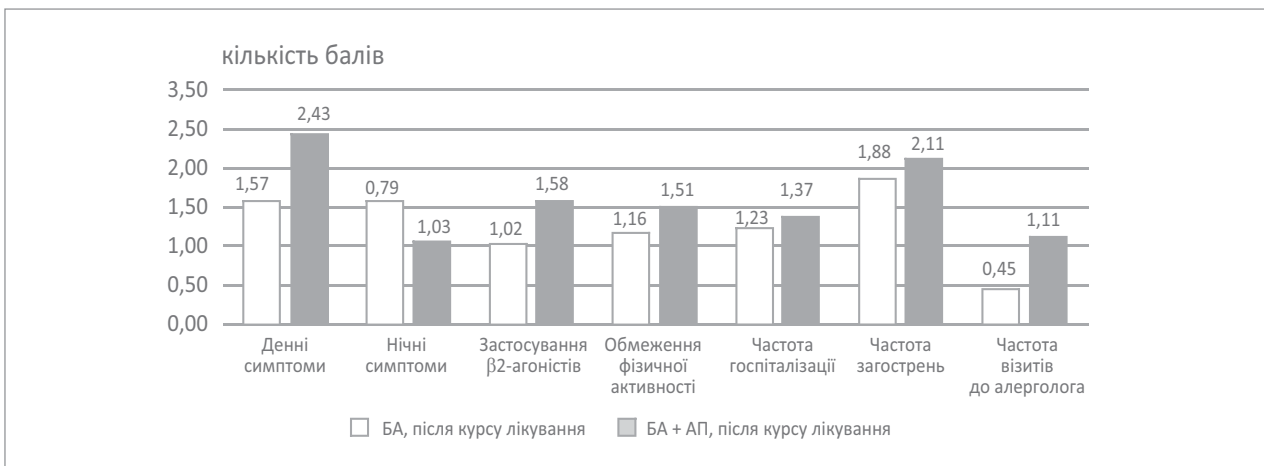


Рис.3. Бальна оцінка клінічних ознак контрольованості астми у дітей груп порівняння під час прикінцевого візиту

Виходячи з наведених даних можна стверджувати, що, попри відсутність статистичної значущості, за коморбідного перебігу з АР астма у дітей контролюється гірше. Передусім це стосується частоти нічних пробуджень, денних симптомів і потреби у швидкодопоміжній терапії. За результатами оцінки контролю симптомів астми під час прикінцевого візиту дана тенденція виявилася сталою впродовж терміну 5-річного спостереження (рис. 3). При цьому слід зауважити, що позитивні зрушення у клінічних показниках контролю астми відбулися в обох групах порівняння, причому найкраще (у 1,9 разу) змінилася оцінка частоти нічних симптомів АБА у представників II групи.

Таким чином, і за важкістю персистування, і за рівнем контролю, перебіг бронхіальної астми виявився гіршим у представників II групи порівняння. Проте результати динамічного спірографічного моніторингу рівня контролю астми свідчили про протилежне (рис. 4).

Попри відсутність статистично значущих розбіжностей, спірографічні маркери контролю астми мали тенденцію до кращих значень упродовж практично всіх етапів спостереження у хворих із коморбідністю на противагу дітям I групи. Бальна оцінка спірографічних критеріїв контролю АБА покращилась рівномірно в обох групах у 1,4 разу, що збігається з результатами інших дослідників [3]. Але не відмічено відносно важчого перебігу загострень астми у хворих II групи.

Так, показники клініко-епідеміологічного ризику важчого перебігу періоду загострення астми у хворих II групи порівняно з представниками I групи становили: у першу добу госпіталізації з приводу нападу астми — OR=1,7 (95% CI 1,0–4,5); RR=1,3 (95% CI 1,0–2,3); AR=13%; на третю добу госпіталізації — OR=3,3 (95% CI 1,2–8,9); RR=1,9 (95% CI 1,0–3,3); AR=29,0%. На наш погляд, це свідчило про відносно важчий і торпідніший перебіг

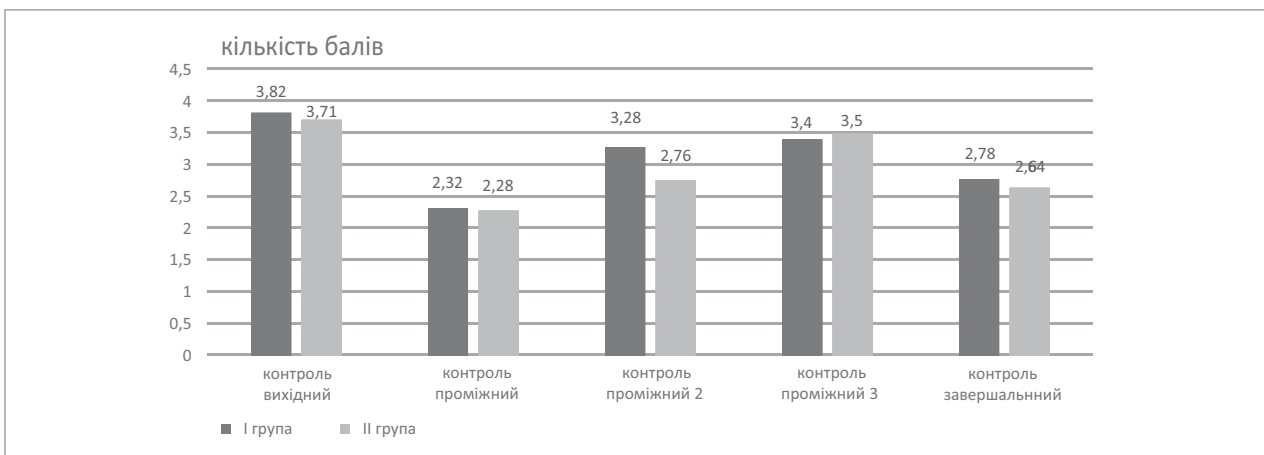


Рис.4. Бальна оцінка спірографічних ознак контрольованості астми у дітей груп порівняння в динаміці спостереження

загострень АБА, що вимагає ліберального призначення глюкокортикостероїдних препаратів пацієнтам із коморбідним перебігом АБА та АР. Виразніший запальний процес слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, мабуть, відбивався і на запаленні бронхіального дерева, що узгоджується із сучасною концепцією «об'єднаного захворювання дихальних шляхів» [5,8], яке стосується частого співіснування АР і астми, найкраще пояснюється безперервністю слизової оболонки дихальних шляхів від кінчика носа до термінальних альвеол і проявляється конкурентною виразністю цих нозологій.

Дане припущення підтвердили на підставі проведеного аналізу назоцитогам мазків-відбитків зі слизової пацієнтів II групи, результати якого свідчили про виразний запальний процес та еозинофілну інфільтрацію слизової оболонки носа. Так, середній вміст еозинофілів у мазку-відбитку становив $33,5 \pm 13,3\%$ (при нормі $0,1-1,7\%$), натомість частка нейтрофілів не виходила за межі нормальних значень і сягала $53,8 \pm 14,5\%$ (при референтних рівнях $23,0-55,0\%$). Значна кількість злущених епітеліоцитів у мазках ($30,8 \pm 4,1\%$ при нормі $0,07-4,3\%$) підтверджувала наявність хронічного запального процесу слизової носа у дітей II групи.

Висновки

1. У пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми і АР у динаміці спостереження зростає частка важкої астми, яка погано контролюється стандартною базисною терапією.

2. Спостерігається дисонанс між клінічною і спірографічною оцінкою контролю бронхіальної астми, що слід враховувати з огляду на коморбідний перебіг астми та АР.

3. Коморбідний перебіг бронхіальної астми та АР асоціює з вірогідним ризиком важчих загострень (OR 1,7–3,3), що обґрунтовує ліберальне призначення системних глюкокортикостероїдних препаратів.

4. За коморбідного перебігу астми та АР має місце деструктивний еозинофіл-опосередкований запальний процес слизової носа, що вимагає індивідуалізованого протизапального лікування таких хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку інформативних та доступних маркерів для оцінки особливостей перебігу АБА із коморбідною патологією, які могли б використовуватися для вирішення питання про індивідуалізоване призначення контролюючої терапії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (2017). Ринологія. 3–4: 19–43.
2. Кейт Надаль-Гинард. (2012). Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. Новая медицина тысячелетия. 6: 22–24.
3. Adamia N, Jorjoliani L, Khachapuridze D, Katamadze N, Chkuaseli N. (2015) Allergic diseases and asthma in adolescents. Georgian Medical News. 6: 243.
4. Alsowaidi S, Abdulle A, Bernsen R, Zuberbier T. (2010) Allergic rhinitis and asthma: A large cross-sectional study in the United Arab Emirates. Int. Arch. Allergy Immunol. 153: 274–279.
5. Bellanti JA, Settipane RA. (2014). United airway disease. Allergy and Asthma Proceedings. 35(5): 123–131.
6. Boulet L-P, Boulet V, Milot J. (2002). How should we quantify asthma control?: a proposal. Chest. 122: 2217–2223.
7. Bousquet J, Anto JM, Demoly P, Schunemann HJ, Togias A et al. (2012). Severe chronic allergic (and related) diseases: A uniform approach – A MeDALL – GA2LEN – ARIA position paper. Int Allergy Clin Immunol. 158: 216–231.
8. Chong-Neto HJ, Rosario NA. (2016). United airway disease: a reality in early life? Pediatric Allergy and Immunology. 27: 320–332.
9. Huang F, Yin J, Wang H, Liu S, Li Y. (2017). Association of imbalance of effector T cells and regulatory cells with the severity of asthma and allergic rhinitis in children. Allergy asthma proc. 38: 70–77.
10. Krishnan S, Dozor AJ, Bacharier L, Lang JE, Irvin CG et al. (2018). Clinical characterization of children with resistant airflow obstruction, a multi-center study. The Journal of Asthma. 3: 1–7.
11. Marti S. (2006). Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. Eur Respir J. 27 (4): 689–696.
12. Miguel A. (2002). Comorbidity and mortality in peritoneal dialysis. Nephron. 90 (3): 290–296.
13. Valero A, Pereira C, Loureiro C. et al. (2009). Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. J Investig Allergol Clin Immunol. 19(3): 167–172.

Сведения об авторах:

Колоскова Елена Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.
Тарнавская Светлана Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.
Белоус Татьяна Михайловна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.
Мыслицкая Анна Александровна — ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ». Адрес: г. Черновцы, ул. Русская, 207-А; тел. роб. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 13.12.2018 г.; принята в печать 04.04.2019 г.

УДК 616.441-008.64:615.3-07-08"312"

М.Є. Маменко

Субклінічний гіпотиреоз у вагітних та дітей: діагностика і лікування з огляду на сучасні рекомендації

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):35-43; doi 10.15574/SP.2019.99.35

Субклінічний гіпотиреоз — найбільш поширений варіант тиреоїдної дисфункції. У більшості дорослих він перебігає безсимптомно та нормалізується без лікування. Тому гайдлайни авторитетних ендокринних товариств рекомендують тактику спостереження та вибіркового лікування пацієнтів із додатковими факторами ризику. Але для вагітної будь-яка, навіть мінімальна, тиреоїдна дисфункція створює ризики несприятливого перебігу вагітності та пологів, а для дитини — затримку нервово-психічного розвитку. Тому Європейська тиреоїдна асоціація рекомендує більш жорсткі референсні інтервали для ТТГ й активне лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності та до трьох років життя дитини, а в першому триместрі вагітності — навіть ізольованої гіпотироксинемії.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, вагітність, діти раннього віку, діагностика, лікування, сучасні рекомендації.

Subclinical Hypothyroidism in Pregnant Women and Children: Diagnosis and Treatment, Taking into Account Modern Recommendations

M.E. Mamenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Subclinical hypothyroidism is the most common type of thyroid disorder. In most adults, it is asymptomatic and gets normalized without treatment. That is why the guidelines of reputable endocrine societies recommend the tactics of observation and selective treatment of patients with additional risk factors. But for a pregnant woman any, even minimal, thyroid disorder creates a risk of adverse course of pregnancy and childbirth; and for a child - a delay in neuropsychic development. Therefore, the European Thyroid Association recommends shorter reference intervals for thyroid stimulating hormone, active treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy and up to three years of a child's life, and even isolated hypothyroxinemia during the first trimester of pregnancy.

Key words: subclinical hypothyroidism, pregnancy, children of early age, treatment, current recommendations.

Субклинический гипотиреоз у беременных и детей: диагностика и лечение с учетом современных рекомендаций

M.E. Mamenko

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

Субклинический гипотиреоз — наиболее распространенный вариант тиреоидной дисфункции. У большинства взрослых он протекает бессимптомно и нормализуется без лечения. Поэтому гайдлайны авторитетных эндокринных обществ рекомендуют тактику наблюдения и выборочного лечения пациентов с дополнительными факторами риска. Но для беременной любая, даже минимальная, тиреоидная дисфункция создает риск неблагоприятного течения беременности и родов, а для ребенка — задержку нервно-психического развития. Поэтому Европейская тиреоидная ассоциация рекомендует более жесткие референсные интервалы для ТТГ и активное лечение субклинического гипотиреоза во время беременности и до трех лет жизни ребенка, а в первом триместре беременности — даже изолированной гипотироксинемии.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, беременность, дети раннего возраста, лечение, современные рекомендации.

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) — найбільш поширений варіант тиреоїдної дисфункції з тих, що зустрічається в популяції. Його частота, за даними різних дослідників, варіює у широких межах. Такі коливання можна пояснити певними генетичними особливостями населення, дефіцитом йоду в продуктах харчування, віковими категоріями, що увійшли у дослідження, а також відмінністю діагностичних критеріїв та тест-систем, які використовуються різними дослідниками. Так, вважається, що в середньому субклінічний гіпотиреоз виникає приблизно у 2,0–2,5% вагітних [23]. Але окремі дослідники в Китаї вказують на частоту 4,0% [37], у Бельгії — 6,8% [26], у Північній Іспанії — 13,7% [4]. Також вважається, що СГ у дитячій популяції зустрічається приблизно із частотою

2% [43]. Поширеність СГ у дорослих в Україні сягає 8%, зростає з віком та з більш високою частотою зустрічається у жінок [2,3]. Бракує даних щодо поширеності СГ серед дитячого населення та вагітних в Україні.

За визначенням, СГ проявляється підвищенням концентрації тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) у крові понад верхню межу референсного інтервалу (зазвичай у межах 5,0–10,0 мО/л) при нормальних рівнях вільного/загального тироксину (Т4). До субклінічної дисфункції також відносять ізольоване зниження рівня Т4 при показниках ТТГ у межах лабораторної норми, яке називають гіпотироксинемією [17].

Вказані синдроми можуть бути діагностовані виключно на підставі лабораторних даних,

оскільки симптоми СГ, як і маніфестного гіпотиреозу, неспецифічні та потенційно асоційовані з особливостями способу життя або іншими патологічними станами [2,17]. Незважаючи на те, що СГ є найбільш поширеним ендокринним синдромом у дітей, зазвичай він встановлюється при детальному обстеженні за наявності таких патологічних станів, як затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність, перинатальні ураження ЦНС, затяжна жовтяниця, затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, ожиріння, запори, алопеція, відставання у рості тощо, якщо у процесі діагностичного пошуку у лікаря виникає думка визначити тиреоїдний статус. Дійсну поширеність СГ у популяції можна встановити тільки шляхом проведення масштабних скринінгових досліджень.

Як відомо, більшість розвинених країн світу проводить неонатальний скринінг на вроджений гіпотиреоз. В Україні він ґрунтується на визначенні рівня ТТГ у зразках периферичної крові, забраної з п'яти новонародженої дитини перед випискою з пологового будинку [1]. Незважаючи на те, що головною метою даної програми є вчасна діагностика випадків маніфестного вродженого гіпотиреозу, який потребує термінової замісної терапії, під час скринінгу виявляються численні випадки транзиторних тиреоїдних дисфункцій, які можуть минатися й без лікування. Але дослідження останніх років показали, що навіть субклінічний гіпотиреоз може створювати загрозу для нормального формування структур ЦНС дитини, негативно впливати на її нервово-психічний та фізичний розвиток.

Субклінічний гіпотиреоз у дорослому віці зазвичай не потребує замісної гормональної терапії, а лише спостереження. Така тактика визначається тенденцією до спонтанної нормалізації тиреоїдної функції у понад половини дорослих та відсутністю даних щодо користі прийому препаратів левотироксину для загального стану дорослих із СГ. Лікування може знадобитися при прогресуванні хвороби та за наявності додаткових факторів ризику, зокрема кардіоваскулярних. Особливо обережно підходять до лікування пацієнтів похилого віку. Існує думка, що підвищення ТТГ у них є варіантом вікової норми та не потребує корекції [16,33].

До прогресування зазвичай схильний СГ, який пов'язаний із автоімунним процесом у щитоподібній залозі (ЩЗ). Пацієнти із підвищеним рівнем антитіл до тиреопероксидази

(АТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТГ) потребують моніторингу щонайменше раз на рік та вирішення питання про замісну терапію при зростанні рівнів ТТГ або трансформації субклінічного гіпотиреозу в маніфестний період [33].

У 2014 році Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) вирішила створити окремі рекомендації щодо діагностики та лікування субклінічного гіпотиреозу у вагітних та дітей, оскільки саме у цих категорій навіть мінімальна тиреоїдна дисфункція є потенційно небезпечною для росту та розвитку [17]. Вимоги до тиреоїдного синтезу, а також до контролю рівня ТТГ у цей віковий період є більш жорсткими та навіть потребують використання адаптованих лабораторних референсних інтервалів. Крім того, такий стан, як ізольована гіпотироксинемія, є типовим саме для вагітних та небезпечним для розвитку плода [5,17].

Існує думка, що ізольована гіпотироксинемія безпосередньо пов'язана з йодним дефіцитом (ЙД). Вважається, що якщо вагітна вживає замало йодвмісних продуктів, відбувається «переключення» тиреоїдного гормоногенезу на продукцію трийодтироніну (Т3), оскільки для його продукції потрібно менше атомів йоду. При цьому зменшується співвідношення Т4/Т3. Як відомо, в нормі ЩЗ концентрується переважно на продукції тироксину, а утворення більш активного трийодтироніну відбувається шляхом дейодинації на периферії. Оскільки при ізольованій гіпотироксинемії зберігаються досить високі концентрації Т3, підвищення продукції ТТГ не відбувається. З одного боку, таку ситуацію можна розглядати як реакцію адаптації, спрямовану на підтримку тиреоїдного статусу під час вагітності та її збереження. З іншого боку, гіпотироксинемія може загрожувати розвитку головного мозку майбутньої дитини, оскільки відомо, що через плаценту проникають обидва тиреоїдні гормони (Т3 та Т4), а через гематоенцефалічний бар'єр плода — тільки тироксин. Саме він впливає на продукцію нейрограніну, який є третім менеджером у каскаді протеїнкінази С та безпосередньо впливає на формування структур ЦНС, зокрема на розгалуження аксонів. Отже, ізольована гіпотироксинемія матері може потенційно призвести до порушень архітекτονіки головного мозку майбутньої дитини [7,35,36].

Експерти ЕТА також вважають, що субклінічний гіпотиреоз та ізольована гіпотироксинемія асоційовані з порушеннями нервово-психічного розвитку дитини та створюють

ризика для фізіологічного перебігу вагітності. Однак не вистачає даних щодо впливу цих станів на розвиток дітей старшого віку. Також немає переконливих свідчень на користь того, що терапія левотироксином під час вагітності або після народження дитини можуть повністю нівелювати зазначені негативні впливи [6].

Що у зв'язку з цим пропонують експерти?

Вивчення тиреоїдного статусу вагітних

Референсні інтервали ТТГ та ТГ у вагітних відрізняються від таких у загальній популяції. Більше того, вони ще є різними залежно від триместру вагітності. Американська тиреоїдна асоціація (АТА) та Американське ендокринне товариство (АЕТ) пропонують наступні нормативи ТТГ у вагітних: перший триместр — 0,1–2,5 мОд/л; другий триместр — 0,2–3,0 мОд/л; третій триместр — 0,3–3,5 мОд/л [5]. Залишається дискусійним питання, чи можуть ці інтервали бути рекомендовані для всіх країн світу, оскільки різні дослідники вказують на коливання ТТГ у вагітних у більш широкому діапазоні. Незрозуміло, чи відображають такі коливання етнічні особливості, чи пов'язані вони з існуванням локальних чинників для розвитку тиреоїдної патології, перш за все ЙД.

Як відомо, вагітність сама по собі супроводжується підвищеною продукцією хоріонічного гонадотропіну, який стимулює ЩЗ. Крім того, спостерігається збільшення ренального кліренсу йоду, підвищення тироксинзв'язуючого глобуліну у сироватці крові, а також дейодинація Т3 та Т4 у плаценті [7,36].

Наразі залишається актуальним створення триместрових нормативів для рівнів тироксину. Вважається, що Т4 підвищується у першому триместрі вагітності із відносним зниженням у другому і третьому триместрах. Без наявності відповідних референсних інтервалів неможлива коректна діагностика ані СГ, ані ізольованої гіпотироксинемії. Більшість дослідників вважає, що у першому триместрі рівень Т4 не має бути нижчим за 0,8 нг/мл (10,3 пкмоль/л). Але інші межі референсних інтервалів потребують уточнення [17].

У країнах із неліквідованим ЙД, до числа яких належить Україна, саме ЙД вважається головним етіологічним фактором розвитку різних форм тиреоїдної дисфункції [25,32,39,41]. Якщо ж надходження йоду є достатнім, на перший план у якості чинника виходить автоімунна патологія. Причому вважається, що у жінок із СГ для виключення автоімунного генезу захворювання доцільно визначати не тільки

АТПО, але й АТГ. Більше того, ізольоване підвищення останніх супроводжується більш високими рівнями ТТГ [17,19,21,37].

Рекомендації ЄТА, 2014 (1):

1. Триместр-специфічні референсні інтервали для ТТГ та Т4 (вільного або загального) мають бути встановлені у кожному неонатальному відділенні лікарень. Можливі локальні розбіжності.

2. Якщо триместр-специфічні референсні інтервали для ТТГ відсутні у даній лабораторії, рекомендовані наступні верхні межі нормативних значень: перший триместр — 2,5 мОд/л; другий триместр — 3,0 мОд/л; третій триместр — 3,5 мОд/л.

3. Для діагностики тиреоїдної дисфункції у вагітних можуть використовуватися як визначення загального, так і вільного Т4.

4. Рівень ТТГ має бути визначений на початку вагітності під час проведення скринінгу. Якщо встановлено підвищений рівень ТТГ, необхідно визначити рівні Т4 та АТПО. Це дозволяє діагностувати СГ або маніфестний гіпотиреоз, а також виявити пацієнтів з ізольованою гіпотироксинемією та центральним гіпотиреозом.

5. Якщо рівень ТТГ підвищений, а АТПО негативні, необхідно визначити антитіла до тиреоглобуліну. УЗД може бути проведене для визначення ділянок гіпоехогенності або змін структури ЩЗ.

Контроль споживання йоду

Як відомо, потреба в йоді у вагітній жінки зростає до 250 мкг/добу (порівняно з 150 мкг/добу у звичайному стані), що пов'язано із підвищеними втратами із сечею та трансплацентарним транспортом до плода, особливо у третьому триместрі вагітності [41].

Йодний дефіцит є проблемою для більшості континентальних країн світу, в раціоні населення яких переважають продукти рослинного та тваринного походження. До них належить й Україна. Нестачу йоду в харчуванні у різній мірі відчуває все населення країни. Тренд ЙД та частота йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) зростають із сходу на захід України, сягаючи максимуму в гірській місцевості Карпат [2,3,41].

Наслідком недостатнього надходження йоду можуть бути зменшення інтратиреоїдних запасів даного мікроелемента, розвиток зоба та гіпотиреозу. Є докази наявності взаємозв'язку між ступенем виразності ЙД та частотою СГ та ізольованої гіпотироксинемії у популяції. Але вони не настільки надійні, як зв'язки цих

станів із продукцією антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. Найбільш вивченим є вплив ЙД на плід. Запровадження йодної профілактики у бідь-якій формі знижує ризики переривання вагітності та покращує нервово-психічний розвиток народженої дитини, а також запобігає розвитку зоба та СГ у вагітної [9].

Збільшення надходження йоду із продуктами харчування під час вагітності є проблематичним, оскільки надійним природним джерелом йоду натепер вважаються тільки морепродукти, які нетипові для раціону українців. Крім того, як відомо, морська риба містить надмірну кількість сполук важких металів, тому вагітним не рекомендовано вживати їх частіше 3–4 разів на тиждень. Потенційно гарним джерелом йоду є також молочні продукти, однак вміст даного мікроелемента в них безпосередньо залежить від кормів, які використовуються в сільському господарстві. Оскільки в нашій країні обов'язкова фортифікація комбікормів не регламентована, молокопродукти різних виробників не можна вважати надійним джерелом йоду. Йодована сіль є фортифікованим продуктом, який використовують більшість країн світу для проведення масової профілактики ЙДЗ, однак рівні її йодування розраховуються на середню потребу населення в цілому і не покривають збільшені потреби вагітної. Рекомендувати більш активне вживання цього збагаченого продукту вагітним, звісно, неможливо [41]. Тому в багатьох країнах світу жінкам ще на етапі прегравідарної підготовки та аж до закінчення лактації рекомендують постійну сапліментацию монопрепаратами або формулами, що містять 150–250 мкг йоду у вигляді калію йодиду. У країнах, де запроваджені успішні програми йодної профілактики, доза йоду для сапліментации може бути меншою, але все одно застосовується щонайменше 50 мкг на добу. Добова кількість йоду не може перевищувати 500 мкг, оскільки надмірна йодизация також призводить до розвитку тиреопатій, зокрема субклінічного та маніфестного гіпотиреозу [9,41].

Рекомендації ЄТА, 2014 (2):

1. Надходження йоду під час вагітності та лактації має бути щонайменше 250 мкг/добу, але не перевищувати 500 мкг/добу.

2. Достатнє надходження йоду вагітним та лактуючим еутиреоїдним жінкам зазвичай забезпечується сапліментацией формулами, що містять йоду щонайменше 150 мкг/добу, починаючи, в ідеалі, ще до зачаття.

3. Потрібно дослідити ефективність та побічні ефекти йодної профілактики та її поєднання із застосуванням левотироксину у вагітних жінок із СГ.

Вирішення питання щодо необхідності замісної терапії

Якщо негативний вплив маніфестного гіпотиреозу на перебіг вагітності та розвиток плода вже доведений, відомості щодо зазначених ефектів від СГ є суперечливими. Існують дослідження, які вказують на підвищений ризик ускладненого перебігу вагітності у жінок із СГ, та дані метааналізів, які доводять збільшення частоти гестаційного діабету, ризику народження дітей з екстремально низькою масою тіла [14,18,19,21,37]. Також існує декілька досліджень, які вказують на підвищений ризик гестаційної гіпертензії та прееклампсії, переривання вагітності у жінок із СГ [17,19].

Ризик передчасних пологів збільшується за одночасно підвищених рівнів АТПО та ТТГ [21]. В окремих дослідженнях продемонстровано підвищення ризику відшарування плаценти, перинатальної смертності, низької оцінки за шкалою Апгар та низької маси тіла при народженні, однак ці дані підтверджуються не всіма дослідниками [18].

Ізольована гіпотироксинемія також продемонструвала негативний вплив на перебіг вагітності, характер якого залежав від триместру, в якому ця гіпотироксинемія виникала. Якщо зниження рівнів Т4 спостерігалось у першому триместрі вагітності, вона була асоційована із передчасними пологами та макросомією. При розвитку гіпотироксинемії у другому триместрі зростав ризик гестаційного цукрового діабету. Також існують дані про асоціацію ізольованої гіпотироксинемії із дистресом плода, низькою масою тіла при народженні та аномаліями розвитку опорно-рухового апарату [11,37].

На відміну від досліджень негативних наслідків СГ на перебіг вагітності та пологів, вивчення впливу СГ у вагітних на розвиток та стан здоров'я народжених ними дітей дає неоднозначні результати. В окремих дослідженнях продемонстровано зниження IQ та потенційні порушення нервово-психічного розвитку дитини при зростанні ТТГ під час вагітності у матері [8,9]. Також існують дані про можливу асоціацію ізольованої гестаційної гіпотироксинемії із порушеннями нервово-психічного розвитку, розвитком синдрому дефіциту уваги, гіперактивності та аутизму. Однак такі тенденції підтверджуються не всіма дослідниками [30].

Враховуючи суперечливість даних досліджень щодо ефектів субклінічного гіпотиреозу, та відсутність вагомих доказів ефективності застосування левотироксину для терапії СГ, експерти ЄТА рекомендують завжди лікувати маніфестний гіпотиреоз та розглядати можливість призначення левотироксину у вагітних із мінімальною тиреоїдною дисфункцією на ранніх термінах вагітності [17].

Рекомендації АТА, 2014 (3):

1. Субклінічний гіпотиреоз, який розвивається до зачаття або під час вагітності, слід лікувати левотироксином.

2. Не існує досліджень, які б демонстрували переваги лікування ізольованої гіпотироксинемії у жінок щодо попередження ускладнень вагітності.

3. Терапія левотироксином може бути розглянута, якщо ізольована гіпотироксинемія виявлена в першому триместрі вагітності через її асоціацію з нейропсихологічними порушеннями у дітей.

4. Терапія левотироксином не рекомендується, якщо ізольована гіпотироксинемія виявлена у другому або третьому триместрі вагітності.

Спостереження жінок із субклінічними гіпотиреозом

Як уже зазначалося, під час вагітності зростають вимоги до йодного надходження та тиреоїдного гормоногенезу. Якщо жінка до настання вагітності вже мала гіпотиреоз та отримувала замісну терапію левотироксином, під час вагітності потреба в останньому зростає на 25–50%. Якщо гіпотиреоз був вперше діагностований вже під час вагітності, рекомендована початкова доза залежить від визначеного рівня ТТГ. При СГ із рівнем ТТГ < 4,2 мОд/л слід розпочинати із призначення левотироксину із розрахунку 1,2 мкг/кг на добу; при ТТГ у межах 4,2–10 мОд/л – початкова доза становить 1,42 мкг/кг; при маніфестному гіпотиреозі – 2,33 мкг/кг на добу. При цьому рівні ТТГ слід моніторувати кожні 4–6 тижнів під час першого триместру та хоча б раз у другому та третьому триместрах вагітності [5,17].

Єдиним рекомендованим всіма світовими стандартами препаратом для лікування гіпотиреозу під час вагітності залишається левотироксин. Застосування препаратів Т3 або екстрактів ЩЗ може призводити до поглиблення гіпотироксинемії, що є неприпустимим з огляду на ризики для плода [5,16,17,33].

Після пологів жінкам, які отримали діагноз СГ та розпочали лікування під час вагітності,

слід провести моніторинг функції ЩЗ та визначити необхідність проведення подальшої терапії. Вважається, що у більшості випадків гестаційний СГ є транзиторним явищем, яке не потребує довічної терапії [17].

Рекомендації ЄТА, 2014 (4):

1. Рекомендованим методом лікування материнського гіпотиреозу є застосування левотироксину перорально. Застосування комбінацій левотироксину з трийодтироніном або екстрактів ЩЗ не рекомендується.

2. Метою лікування левотироксином є нормалізація рівня ТТГ у сироватці крові матері в межах триместр-специфічного референсного інтервалу.

3. При вперше діагностованому під час вагітності СГ рекомендується стартова доза левотироксину із розрахунку 1,2 мкг/кг/добу.

4. Якщо жінка із уже встановленим СГ або маніфестним гіпотиреозом бажає завагітніти, вона має приймати дозу левотироксину, яка забезпечує рівень ТТГ < 2,5 мОд/л.

5. Доза левотироксину під час вагітності у жінок, які вже лікувалися левотироксином до зачаття, зростає на 25–50% залежно від етіології гіпотиреозу і рівня ТТГ під час вагітності.

6. Рівень ТТГ слід перевіряти кожні 4–6 тижнів протягом першого триместру, один раз протягом другого і третього триместрів. Доза левотироксину має бути скоригована до тієї, яка необхідна для зниження ТТГ до < 2,5 мОд/л, або в межах триместр-специфічного діапазону.

7. Після пологів дозу левотироксину необхідно зменшити до рівня до зачаття. Якщо СГ був діагностований під час вагітності при рівнях ТТГ менше 5 мОд/л та негативними АТПО, терапію левотироксином після пологів можна припинити і перевірити функцію ЩЗ через шість тижнів.

8. Жінкам, яким встановлено діагноз СГ під час вагітності, необхідно повторно оцінити функцію ЩЗ через пів року і рік після пологів для того, щоб визначити необхідність тривалої замісної терапії левотироксином.

Проведення скринінгу на гіпофункцію ЩЗ у вагітних жінок

Натепер більшість професійних асоціацій рекомендують таржетний підхід до діагностики гіпофункції ЩЗ у вагітних. Так, АТА рекомендує визначати ТТГ у сироватці крові вагітним, які мають симптоми гіпотиреозу, живуть в регіонах із виразим ЙД, з обтяженим власним та сімейним анамнезом щодо тиреоїдних захво-

рювань, із діабетом I типу, історією невиношування вагітності, передчасних пологів, опромінюванням голови та шиї, морбідним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) [5]. Однак такий підхід пропускає значну частку СГ та автоімунних уражень ЩЗ [22,24]. Враховуючи зазначені ризики для перебігу вагітності та пологів і потенційний вплив на розвиток дитини, більшість експертів у галузі тиреоїдології рекомендують усім вагітним жінкам проведення тиреоїдних тестів на етапі планування вагітності або у першому триместрі [10,20,31]. Однак запровадження будь-яких універсальних скринінгів передбачає докази користі такого підходу та обґрунтування економічної доцільності. Оскільки таких досліджень наразі бракує, автори міжнародних гайдлайнів не можуть рекомендувати скринінг на СГ як універсальний підхід, але вважають за доцільне висловити свою точку зору у примітках [17].

Рекомендації ЄТА, 2014 (5):

1. Незважаючи на позитивний вплив лікування левотироксином на перебіг вагітності та пологів, а також на той факт, що раніше рекомендований цільовий підхід до скринінгу пропускає великий відсоток тиреоїдної дисфункції у жінок, ЄТА не рекомендує універсальний скринінг на СГ через відсутність доказів рівня 1.

2. *Примітка:* хоча все ще немає добре контрольованих досліджень для обґрунтування універсального скринінгу, більшість авторів гайдлайнів рекомендують універсальний скринінг через сприятливий вплив лікування левотироксином на недиагностований раніше маніфестний гіпотиреоз, на перебіг вагітності та пологів, і той факт, що вибіркового підходу пропускає великий відсоток жінок із СГ, особливо в регіонах із легким ЙД.

Діагностика та лікування субклінічного гіпотиреозу у дітей

Експерти ЄТА визнають, що після пологів рівень ТТГ у дітей коливаються в широких межах, але вважають, що всі випадки підвищення ТТГ понад 5 мОд/л слід вважати патологією. Створення вікових референсних інтервалів більшою мірою рекомендоване для рівнів загального та вільного тироксину, оскільки вони у ранньому віці в нормі вищі, ніж у дорослих. Причини СГ, що загалом, як і у дорослих, визначається як підвищення рівня ТТГ понад 5 мОд/л при збереженні нормальних рівнів тиреоїдних гормонів, мають іншу структуру [10,17]. У ранньому віці СГ у дітей пов'язаний із ЙД, а в регіонах із адекватним йодним забезпеченням має ідіопа-

тичний характер і відображає несприятливий перебіг вагітності та пологів [20,31]. Автоімунні процеси набувають своєї актуальності у шкільному та підлітковому віці [28].

Для тактики ведення дітей із СГ критично значущими є наслідки цього стану для формування структур ЦНС у перші 2–3 роки життя, а також вплив на ріст та розвиток дитини.

Субклінічний гіпотиреоз у дітей, як і у дорослих, має виразну тенденцію до спонтанного зниження, особливо при помірному підвищенні ТТГ (у межах $5,5\text{--}10,0 \text{ мОд/л}$). При $\text{TTH} > 10,0 \text{ мОд/л}$ шанси на самоліквідацію патологічного стану знижуються майже вдвічі. Прогресування спостерігається приблизно у 10% пацієнтів, частіше у дітей жіночої статі та за наявності антитіл.

Скринінг на вроджений гіпотиреоз дозволяє визначати і менш виразне підвищення рівнів ТТГ, яке частіше спостерігається у недоношених, дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, після штучного запліднення та при трисомії 21 хромосоми [20,31]. Персистуюча гіпертиреотропіємія новонароджених може також спостерігатися при незначних дефектах структури ЩЗ або при генетичних дефектах тиреоїдного гормоногенезу. У більшості випадків ($>70\%$), як і у дорослих, субклінічні форми тиреоїдної дисфункції у дітей раннього віку мають тенденцію до нормалізації, однак в окремих випадках гіпертиреотропіємія стає предиктором формування зоба та автоімунного тиреоїдиту.

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) у дітей зустрічається не так часто, як у дорослих, та має легший перебіг. Часто він поєднується з іншими автоімунними процесами, такими як цукровий діабет 1 типу та целіакія, а також при таких хромосомних захворюваннях, як синдром Дауна. Субклінічний гіпотиреоз, який виникає у дітей на тлі автоімунного процесу, прогресує повільно, а іноді тиреоїдний статус навіть повертається до еутиреозу [12,17].

Радіаційні ураження, як внаслідок терапії онкологічних захворювань, так і опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, найбільш небезпечними є для ЩЗ дітей у віці до 10 років. Субклінічний гіпотиреоз є найчастішим, але не найважчим, наслідком дії радіації на цей орган. Зростання частоти тиреоїдних раків — доведений наслідок Чорнобильської катастрофи. Отже діти, які зазнали впливу іонізуючої радіації, потребують тривалого моніторингу [27,28].

Незважаючи на відсутність клінічних проявів гіпотиреозу у дітей із СГ, традиційно вва-

жається, що адекватний тиреоїдний статус критично необхідний для нормального нервово-психічного розвитку дитини віком до трьох років. У дітей старшого віку та у підлітків тестування зазвичай не виявляє різниці в когнітивних функціях між дітьми із СГ та їхніми еутиреоїдними однолітками [13,40].

Дослідження здебільшого не демонструють суттєвого впливу СГ на зріст дитини, проте асоціюють його із зайвою вагою. Хоча розглядати підвищення ТТГ як причину ожиріння складно, оскільки нормалізація способу життя без призначення левотироксину призводила до нормалізації рівнів тиреотропіну [40]. Крім того, існують публікації про підвищення ризику артеріальної гіпертензії у дітей та порушень ліпідного обміну [15,29].

Різні за дизайном дослідження суттєво відрізняються за результатами визначення ефектів замісної терапії левотироксином на зріст, вагу дитини та інші параметри, потенційно пов'язані із СГ. Водночас корекція йодного забезпечення в умовах ЙД продемонструвала покращення низки метаболічних параметрів [42].

Рекомендації ЄТА, 2014 (6):

1. У дітей віком від одного місяця, у яких не нормалізувалася концентрація ТТГ у сироватці, рекомендується проводити терапію левотироксином до 3-х років, доки розвиток головного мозку більше не залежить від тиреоїдних гормонів. У цьому віці може бути проведена пробна відміна терапії, щоб визначити, чи був гіпотиреоз тимчасовим або постійним.

2. Якщо зберігається підвищений рівень ТТГ, рекомендується проведення УЗД ЩЗ для виявлення структурних аномалій, а отже для прогнозу, чи може СГ бути постійним. Може бути проведена подальша оцінка для виявлення генетичних аномалій гормоногенезу ЩЗ, але вона необов'язкова.

3. У дітей із СГ у віці старше трьох років, у яких автоантитіла до структур ЩЗ є негативними, показаний регулярний контроль концентрації ТТГ та АТПО у сироватці крові. Через низький ризик прогресування, моніторинг можна проводити через рік і рідше після цього,

якщо не спостерігається погіршення. Рекомендується регулярний моніторинг функції ЩЗ у пацієнтів з трисомією 21.

4. Ризик прогресування СГ до маніфестного гіпотиреозу збільшується у дітей за наявності АПТ. Тому пропонується у пацієнтів із підвищеною концентрацією АТПО та/або АТГ контролювати рівень ТТГ (\pm АТПО) кожні 6–12 місяців. Більш частого моніторингу потребують пацієнти, у яких концентрація ТТГ від початку була >10 мОд/л та яким не призначалася замісна терапія.

5. Рішення про те, лікувати чи ні, приймається після обговорення з батьками потенційних ризиків та переваг терапії. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати лікування більшості дітей із СГ, у яких концентрація ТТГ у сироватці становить $<10,0$ мОд/л і у яких концентрація загального Т4 та вільного Т4 є нормальною.

6. Незважаючи на відсутність високоякісних досліджень щодо причинно-наслідкового зв'язку СГ після опромінення ЩЗ із тиреоїдним раком, є підстави лікувати пацієнтів даної групи.

Висновки

Субклінічний гіпотиреоз є біохімічною знахідкою та «червоним прапорцем» тиреоїдної гіпофункції. У більшості дорослих пацієнтів він перебігає безсимптомно та нормалізується у значній кількості випадків без лікування. Тому гайдлайни найбільш авторитетних ендокринних товариств рекомендують тактику спостереження та вибіркового лікування пацієнтів із додатковими факторами ризику. Але для вагітної будь-яка, навіть мінімальна, тиреоїдна дисфункція створює ризики несприятливого перебігу вагітності та пологів, а для дитини — затримки нервово-психічного розвитку. ЄТА в окремих рекомендаціях, створених саме для цієї категорії пацієнтів, рекомендує більш жорсткі референсні інтервали для ТТГ й активне лікування СГ під час вагітності та до трьох років життя, а в першому триместрі вагітності — навіть ізольованої гіпотироксинемії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. МОЗ України. (2006). Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. Київ: 88.
2. Паныків І. (2013). Синдром гіпотиреозу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 5(59).
3. Тронько МД. (2016). Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2015 рік. *Ендокринологія*. 21, 1: 40.
4. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, Castano L, Rica JJ. (2013). Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *Trace Elem Med Biol*. 27: 302–306.
5. Alexander Pearce et al. (2017 March). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 27(3): 315–389. doi 10.1089/thy.2016.0457.
6. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. (2007). Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation WHO Secretariat. *Public Health Nutr*. 10: 1606–1611.
7. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. (2012). Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr*. 142: 744–750.
8. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehrandost M, Azizi F. (2011). Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid*. 21: 1143–1147.
9. Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, Gonzalez-Torga A, de Escobar GM. (2009). Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 19: 511–519.
10. Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Linares V, Areny G, Herzovich V, Maceiras M, Lazzati JM, Mendioroz M, Rivarola MA, Belgorosky A. (2012). Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med*. 50: 885–890.
11. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. (2012). Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: E22–E28.
12. Denzer C, Karges B, Nake A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab KO, Holl RW. (2013). DPV Initiative and the BMBF-Competence Network Diabetes Mellitus Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 168: 601–608.
13. Ergur AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. (2012). Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 4: 21–24.
14. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Visser TJ, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hooijkaas H, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, van der Ende J, de Rijke YB, Tiemeier H. (2011). Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res*. 69: 454–459.
15. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Volzke H. (2012). Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 828–834.
16. Jeffrey R. Garber, Rhoda H. Cobin, Hossein Gharib, James V. Hennessey, Irwin Klein, Jeffrey I. Mechanick, Rachel Pessah-Pollack, Peter A. Singer, Kenneth A. Woerber. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. <https://www.aace.com/files/final-file-hypo-guidelines.pdf>
17. John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Daumerie, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Roberto Negro, Bijay Vaidya (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 3: 76–94. doi 10.1159/000362597.
18. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornes J, Garcia-Esteban R, Lertxundi N, Espada M, Tardon A, Riano Galan I, Sunyer J. (2013). Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 24: 150–157.
19. Karakosta P, Aleggakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevinas M, Chatzi L. (2012). Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 4464–4472.
20. King K, O’Gorman C, Gallagher S. (2014). Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*. 107: 118–119.
21. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Edward Visser W, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross AH, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP. (2013). Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 98: 4382–4390.
22. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradiçe R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall’Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. (2012). Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 366: 493–501.
23. Lazarus JH. (2011). Thyroid function in pregnancy *Br Med Bull*. 97: 137–148.
24. Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, Daumerie C. (2012). Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest*. 74: 265–273.
25. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, Trimarchi F, Vermiglio F. (2011). Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 74: 762–768.
26. Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. (2013). High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 98: 3694–3701.
27. Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, Zablotska L, Likhtarev I, Bouville A, Shpak V, Markov V, Masnyk I, Ron E, Tronko M, Hatch M. (2009). Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998–2000). *Environ Health Perspect*. 117: 745–750.
28. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. (2012). The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto’s thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 76: 394–398.
29. Reinehr T. (2011). Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 23: 415–420.
30. Roman GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, de Rijke YB, Verhulst FC, Tiemeier H. (2013). Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol*. 74: 733–742.

31. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanakantzenbein C. (2009). Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 1338–1341.
32. Sang Z, Wei W, Zhao N, Zhang G, Chen W, Liu H, Shen J, Liu J, Yan Y, Zhang W. (2012). Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: E1363–E1369.
33. Simon HS Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, Jean-Louis Wemeau (2013, Dec). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2(4): 215–228. Published online 2013 Nov 27. doi 10.1159/000356507.
34. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. (2011). Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 3234–3241.
35. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. (2013). Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 170: R1–R15.
36. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. (2013). Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elements Med Biol.* 27: 174–183.
37. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. (2011). Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 17: 605–619.
38. Van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. (2012). Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 18: 12–28.
39. Velasco I, Martin J, Gallego M, Gutierrez-Repiso C, Santiago P, Lopez-Siguero JP, Mesa EG, Peral JH, Perez V, Garcia-Fuentes E, Soriguier F. (2013). Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake. *Thyroid.* 23: 1619–1626.
40. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L, Lombardo F, De Luca F, Salerno M. (2012). Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 77: 376–381.
41. WHO, Unicef, ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers (2007). ed 3. Geneva: WHO.
42. Wolters B, Lass N, Reinehr T. (2013). TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol.* 168: 323–329.
43. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. (2006). Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 6: 1–6.

Сведения об авторах:

Маменко Марина Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044)-412-16-70.

Статья поступила в редакцию 11.01.2019 г.; принята в печать 05.04.2019 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** / или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**

Н.С. Косминіна

Лихоманка невідомого походження у дітей

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):44-49; doi 10.15574/SP.2019.99.44

У статті розглянуто сучасний стан проблеми лихоманки невідомого походження у дітей. Показано основні етапи вивчення даного питання з описом механізмів лихоманки, проаналізовано причини її виникнення у дітей різних країн, наведено диференціально-діагностичний алгоритм ведення хворих з лихоманкою невідомого походження та проаналізовано діагностичну цінність найбільш значущих лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Діагностичний пошук за наявності лихоманки невідомого походження включає виявлення клініко-лабораторних ознак, які зумовлюють особливості цілеспрямованого обстеження пацієнтів із використанням найбільш інформативних для конкретної клінічної ситуації діагностичних методів. Питання про доцільність призначення лікування до встановлення причини лихоманки має вирішуватися лікарем суворо індивідуально, залежно від конкретної клінічної ситуації.

Ключові слова: лихоманка невідомого походження, діти.

Fever of unknown origin in children

N.S. Kosmylnina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Current state of the problem of the fever of unknown origin is reviewed in this article. The main stages of evaluating this topic with the description of the mechanisms of the development of the fever, analysis of the causes of the fever among children from different countries, differential -diagnosis algorithm of the follow-up of these patients and the diagnostic value of the most significant laboratory and instrumental methods of evaluation are discussed in this article.

It was shown that the diagnostic search in the presence of fever of unknown origin includes the identification of clinical and laboratory features that determine the specific purpose of examination of patients using the most informative for a particular clinical situation diagnostic methods. The decision of prescribing treatment prior to determination of the cause of the fever has to be made individually, depending on the specific clinical situation.

Key words: fever of unknown origin, children.

Лихорадка неизвестного происхождения у детей

N.S. Kosmylnina

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

В данной статье рассмотрено современное состояние проблемы лихорадки неизвестного происхождения у детей. Представлены основные этапы изучения данного вопроса с описанием механизмов лихорадки, проанализированы причины лихорадки у детей разных стран, представлен дифференциально-диагностический алгоритм ведения больных с лихорадкой неизвестного происхождения и проанализирована диагностическая ценность наиболее значимых лабораторных и инструментальных методов исследования.

Показано, что диагностический поиск при наличии лихорадки неизвестного происхождения включает выявление клинико-лабораторных признаков, обуславливающих особенности целенаправленного обследования пациентов по использованию наиболее информативных для конкретной клинической ситуации диагностических методов. Вопрос же о целесообразности назначения лечения до установления причины лихорадки должен решаться врачом строго индивидуально, в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Ключевые слова: лихорадка неизвестного происхождения, дети.

Лихоманка невідомого походження (FUO) — це періодичне підняття температур вище $>38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) без чітко виявленої причини або симптомів, що триває більше 8–21 дня в амбулаторних умовах або більше тижня у стаціонарі навіть при проведенні певних лабораторних обстежень [2,29,34,36,37].

Незважаючи на великі успіхи та досягнення у галузі медицини, FUO залишається значною проблемою для здоров'я та часто — єдиним проявом захворювання, особливо у дітей. Завдання лікаря у даній ситуації зводиться до визначення причини лихоманки і, за потреби, призначення лікування [34].

Важливою є відмінність між пацієнтами, які мають «лихоманку без джерела» (fever without a source — FWS) і «лихоманку невідомого походження» (fever of unknown origin — FUO). Педіатри часто плутають ці два поняття. Відмінність між FWS та FUO є важливою і ґрунтується на тривалості лихоманки. Лихоманка без джерела — це лихоманка, що триває один тиждень і менше, не має адекватного

пояснення причини виникнення після збору анамнезу і клінічного огляду та потребує додаткових лабораторних обстежень. У більшості випадків ці лихоманки пов'язані з вірусними інфекціями і вимагають лише симптоматичного лікування. Однак лихоманка без джерела може стати лихоманкою невідомого походження, якщо вона триватиме досить довго. Діти з лихоманкою невідомого походження вимагають більш зваженого, комплексного і тривалого обстеження та часто не потребують невідкладної терапії. Підвищена увага в таких випадках приділяється нетиповим проявам загальних захворювань або прихованим причинам [3,11,18,24].

Механізми лихоманки. Лихоманка — це захисно-приспосувальна реакція організму, що виникає у відповідь на вплив патогенних подразників (пірогенів) бактеріальної та небактеріальної природи та характеризується перебувальною процесів терморегуляції, що призводить до підвищення температури тіла і стимулювання природної реактивності організму.

Пірогени підрозділяють на ендогенні, які діють на центр терморегуляції, та екзогенні, які самі по собі не подразнюють центр терморегуляції, але стимулюють вироблення ендогенних пірогенів. Ендогенні пірогени містяться переважно у цитоплазмі клітин, які їх продукують (макрофаги, нейтрофіли, моноцити, еозинофіли). Здатністю до вироблення ендогенних пірогенів володіють деякі пухлини. Ендогенні пірогени діють на гіпоталамічний центр терморегуляції, збуджують його і знижують поріг чутливості центру терморегуляції до холодого подразнення і підвищують — до теплового. Центр терморегуляції переходить на більш високий рівень функціонування, він начебто «поміляється» і нормальну температуру сприймає як нижчу від норми.

До екзогенних пірогенів відносять речовини, які, як було згадано вище, самі по собі не подразнюють центр терморегуляції, а надмірне тепло утворюється в самому організмі за рахунок посилення основного обміну енергії. До таких пірогенів відносять бактерії, віруси, патогенні грибки, антигени, сенсibiliзовані Т-лімфоцити, а також імунні комплекси «антиген — антитіло», певні полісахариди і лікарські речовини, кристали, ендотоксини (ліпополісахариди), стероїдні гормони (андроген), жовчні кислоти, латекс. Підвищена швидкість обміну речовин прискорює мобілізацію імунної системи, трансформацію лімфоцитів, активність лізосом та нейтрофілів, а також пришвидшує фагоцитоз. Збільшення ліполізу та протеолізу зменшує кількість вільної глюкози, яка може використовуватися патогенними організмами. Точно так само організм тимчасово видаляє з крові залізо, цинк і мідь, критичні кофактори з вірусної та бактеріальної реплікації у відповідь на наявність лихоманки. Латентний період від потрапляння в організм екзогенних пірогенів до розвитку температурної реакції варіює від декількох хвилин для ендотоксинів до тривалого при бактеріальній інфекції.

Причини лихоманки невідомого походження. Лихоманка невідомого походження на даний час залишається діагностичною дилемою для багатьох педіатрів, оскільки часто важко відрізнити, чи є причина даного клінічного відхилення доброякісною, чи потенційно небезпечною для життя дитини.

Слід зазначити, що причини лихоманки невідомого походження відрізняються залежно від географічних регіонів та специфічних захворювань у даному регіоні, соціально-еко-

номічного розвитку країни, рівня охорони здоров'я та імунізації, а також діагностичних можливостей того чи іншого медичного закладу [3,20,32,43].

Аналізуючи дані досліджень лихоманки невідомого походження у різних країнах, встановлено, що найчастішою причиною є інфекційні захворювання, за якими ідуть хвороби сполучної тканини (ТТД) та злоякісні новоутворення (табл.) [3,5,7,13,14,17,25,35,39,40,42]. Так, наприклад:

- у Тайвані (дослідження 2006–2014 рр.) інфекційні захворювання склали 37,6%, хвороби сполучної тканини — 14%, злоякісні новоутворення — 17,2%, різне — 16,1%, недиагностовані — 15,1% [8];
- в Ірані (дослідження 2006–2012 рр.) інфекційні захворювання склали 55,1%, хвороби сполучної тканини — 4,6%, злоякісні новоутворення — 6,7%, різне — 23,3%, недиагностовані — 10,3% [34];
- в Іспанії (дослідження 2007–2012 рр.) інфекційні захворювання склали 60,1%, хвороби сполучної тканини — 3,3%, злоякісні новоутворення — 3,3%, різне — 1,3%, недиагностовані — 32,0% [31];
- у Єгипті (дослідження 2006–2011 рр.) інфекційні захворювання склали 36,2%, хвороби сполучної тканини — 10,2%, злоякісні новоутворення — 7,9%, різне — 29,9%, недиагностовані — 15,8% [1,19];
- в Індії (дослідження 2012–2013 рр.) інфекційні захворювання склали 37,6%, хвороби сполучної тканини — 14%, злоякісні новоутворення — 17,2%, різне — 16,1%, недиагностовані — 15,1%.

У випадках, коли підвищення температури не пов'язане з дією пірогенів, стан пацієнта розцінюється як гарячкоподібний (гіпертермія). Причини гіпертермії: неврогенні (центральної ураження ЦНС та психогенні — функціональні порушення); рефлексогенні (сечокам'яна хвороба, жовчнокам'яна хвороба); ендокринні (гіпертиреоз); пов'язані з прийомом лікарських препаратів (кофеїн, ефедрин та ін.).

Діагностика лихоманки невідомого походження. Підхід до діагностики лихоманки невідомого походження має бути систематизованим та багаторівневим. Огляд епідеміологічної ситуації, ретельний анамнез, фізикальний огляд, лабораторний аналіз та необхідні інвазивні дослідження забезпечують адекватні дані виявлення найпоширеніших причин лихоманки у дітей. Залежно від стану пацієнта лікар

Таблиця

Причини лихоманки невідомого походження

Інфекційні			Неінфекційні		
Бактеріальні	Вірусні	Інші	Онкологія	Аутоімунні	Інші
Абсцес	Аденовірус	Бластомікоз	Лейкоз	Гіпертиреоїдизм	Діабет
Бартонела	Арбовірус	Гістоплазмоз	Лімфома	Лімфогранулематоз	Наркотична гарячка
Бруцельоз	Цитомегаловірус	Лейшманіоз	Нейробластома	Ювенільний ідіопатичний артрит	Неспецифічні захв. кишечника
Лептоспіроз	Ентеровірус	Лімфо-гранулематоз	Лімфогістіоцитоз	Саркоїдоз	Медикаментозна лихоманка
Мастоїдит	Вірус Епштейн—Барра	Малярія	Гістіоцитоз	Системний червоний вовчак	Панкреатит
Мікоплазма	Гепатит	Гарячка Ку	Лімфосаркома	Ювенільний дерматоміозит	
Остеомієліт	Простий герпес	Ешерихіоз	Неходжкінська лімфома	Синдром Віслера—Фанконі	
Пієлонефрит	Пікорнавірус	Токсоплазмоз	Феохромоцитома	Системні васкуліти	
Сальмонельоз	Вірус імунодефіциту		Нефробластома	Гігантоклітинний артрит	
Синусит	Інфекційний мононуклеоз			Склеродермія	
Туберкульоз	Вірус жовтої гарячки				
Туляремія	Вірус гарячки Денге				
Отит	Вірус омської геморагічної гарячки				

визначає, чи діагностика має проводитись амбулаторно чи в стаціонарних умовах [27,38,41].

Збір анамнезу та об'єктивне обстеження дитини. Першим кроком у діагностиці лихоманки невідомого походження є документація, що фактично підтверджує наявність гарячки. Батьківське сприйняття лихоманки часто відрізняється від медичного визначення. Батьки часто повідомляють про тактильну або суб'єктивну лихоманку без фактичного вимірювання температури тіла за допомогою інструмента, особливо якщо гарячка періодично повторюється. Обов'язково слід запитати, чи було перевірено температуру за допомогою термометра [28,30].

Слід також виключати наявність псевдолихоманки невідомого походження (Pseudo-FUO). Pseudo-FUO — це послідовні епізоди повторення інфекційних хвороб, що супроводжуються лихоманкою, які можна сприймати як один тривалий епізод лихоманки і який батьки відмічають більш тривалий період. Pseudo-FUO визначається спочатку як чіткий діагноз інфекції, яка минає, але згодом виникає лихоманка, викликана іншою причиною. Псевдо-FUO слід виключити, перш ніж констатувати остаточний діагноз лихоманки нез'ясованого генезу, щоб уникнути великої та непотрібної діагностики. Отже, діагностика псевдо-FUO вимагає докладної історії документування афебрильних та гарячкових епізодів і наявності чи відсутності інших симптомів у період гарячки. У даному випадку інформація про частоту

та терміни гарячки може бути корисною для визначення кривої лихоманки та здатності її документувати [4,21,30,35].

Ретельний збір сімейного анамнезу та генетичний фон пацієнта теж можуть бути корисними у встановленні діагнозу. Слід також враховувати географічне розташування місця проживання дитини та відповідні ендемічні збудники на даній території. Історія подорожей може мати вирішальне значення при встановленні діагнозу і повинна включати в себе вплив та контакт з тваринами, незвичну їжу, укуси комах та наявність контактів з хворими. Навіть якщо немає історії подорожей, лікар повинен з'ясувати контакт дитини з будь-якими домашніми або дикими тваринами (наприклад, вдома, у школі, дитячому садку чи на дитячому майданчику, у будинку друзів чи родичів). Оскільки багато пацієнтів з лихоманкою невідомого походження отримують різноманітні методи лікування, важливо визначити, чи терапевтичні втручання могли вплинути на курс лікування чи лихоманку. Важливим також є ретельне об'єктивне обстеження хворої дитини, оскільки абсолютно нормальна оцінка об'єктивного стану під час початкової оцінки причини лихоманки може свідчити про доброякісну основну причину [2,3,11,16,23,26].

Лабораторні та інструментальні методи дослідження. Для визначення джерела лихоманки невідомого походження має бути використаний ряд базових лабораторних досліджень. Вони дають основу для подальшої диференціальної діагностики та призначення

методів поглибленої діагностики, які є більш інвазивними, травматичними, важкодоступними або дорогими. Таким чином, проводиться ступінчаста діагностика, з поступовим зростанням ступеня інвазивності досліджень [5,9].

До стартових аналізів належать:

- розгорнутий клінічний (загальний) аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові (білірубін, АСТ, АЛТ, ЛФ, глюкоза, загальний білок та білкові фракції, ліпіди, С-реактивний білок (СРБ), феритин);
- посів сечі та крові на стерильність (культури повинні бути отримані перед початком лікування антибіотиком, щоб уникнути спотворення результатів);
- проба Манту, дослідження ВІЛ (повинні проводитись на підставі наявності відповідних факторів ризику);
- електрокардіографія;
- рентгенограма легень;
- УЗД черевної порожнини та органів малого тазу (за показаннями).

Слід звернути увагу, що визначення СРБ, швидкості седиментації еритроцитів і феритину є загальним, при оцінці FUO. Результати цих тестів неспецифічні та недіагностичні щодо будь-якого конкретного порушення. З іншого боку, підвищені реагенти з гострою фазою повинні заохочувати лікаря до подальшої відповідної оцінки. Слід зазначити, що нормальний результат гострофазового реагента не виключає серйозних причин лихоманки невідомого походження [22,44].

СРБ — білок, що складається з п'яти субодиниць, синтезованих печінкою у відповідь на запалення. Підвищення сироваткового СРБ відбувається протягом шести годин після дії тригера, підсилюється до піку і швидко знижується після усунення причини. Фізіологічні рівні СРБ варіюють залежно від віку, статі, ожиріння, витривалості до фізичних навантажень, позбавлення сну та інших стресів. Тому лікарі повинні відзначати відносний підйом СРБ від базового рівня у пацієнта, а не покладатися на одне початкове значення. СРБ може бути патологічно підвищеним при широкому спектрі захворювань, включаючи запальні, інфекційні та аутоімунні. Існував великий інтерес до СРБ як прогностичного фактора серйозної бактеріальної інфекції, і, як показує сучасна ситуація, для особливої специфічності бактеріальної інфекції необхідний значно

підвищений СРБ. В свою чергу ШОЕ реагує на подразники, подібні до тих, що впливають на синтез гострофазового СРБ, але повільніше його піднімають і мають більш довгий період напіввиведення. ШОЕ є непрямим вимірюванням концентрації гострофазового білка у сироватці крові, а фізіологічні значення варіюють залежно від віку, статі та інших факторів. Слід пам'ятати, що ШОЕ може бути змінено у випадках порушення концентрації білка в сироватці крові, включаючи фібриноген, альбумін та імуноглобуліни. Отже, ШОЕ є корисним показником для визначення хронічного запалення чи інфекції, але за вказаних вище причин його слід використовувати з обережністю як діагностичний інструмент, особливо в тому, що стосується можливих змін концентрації білка у сироватці крові [15,33,44].

Феритин є ще одним гострофазовим реагентом. Підвищений феритин (за відсутності підвищеного заліза) може вказувати на інфекційний, онкологічний або запальний процес. Деякі дослідники вважають, що феритин сироватки може бути корисним при оцінці FUO для розмежування інфекційних та неінфекційних причин [22].

Провівши стартові дослідження, за відсутності діагнозу переходять до наступного етапу виявлення причин лихоманки невідомого походження:

- маркери гепатитів В і С;
- маркери герпетичної інфекції (вірус простого герпесу 1 і 2 типів, Епштейна—Барра, цитомегаловірус, вірус 6 типу);
- антитіла до токсоплазми;
- аутоантитіла (антинуклеарні, антимітохондріальні, антитіла до ДНК);
- ревмофактор, антистрептолізин-О;
- онкомаркери.

За наявності підозри у лікаря на певні захворювання вищевказані методи можна проводити паралельно зі стартовими.

Третій етап виявлення причин лихоманки невідомого походження включає інструментальні методи дослідження:

- ендоскопічні методи дослідження (ЕФГДС, ректороманоскопія, колоноскопія, бронхоскопія);
- рентгенографія пазух носа;
- рентгенографія органів черевної порожнини;
- комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови, органів малого тазу;

- в/в орографія;
- оглядовий знімок кісток для виключення остеомієліту;
- УЗД щитоподібної залози.

Додаткові методи дослідження, зокрема КТ та МРТ, пов'язані з певними ризиками. Відомо, що КТ-скани підвищують ризик виникнення лейкемії та пухлин головного мозку, особливо у дитячому віці, МРТ вимагає тривалого часу і часто потребує седатії у маленьких дітей. Тому рекомендовано проведення даних досліджень тільки за підозри на конкретний діагноз. Наприклад, у пацієнта з певними симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, зниженням маси тіла та підвищеним показником СРБ абдомінальна КТ може допомогти у діагностиці запального захворювання кишечника, абсцесу або раку. На даний час новітнім методом діагностики є позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та сканування на імуносцинтиграфію. Проте дані методи не є добре вивченими в діагностиці лихоманки невідомого походження в педіатрії. Обмежені докази у дітей та додаткові дослідження у дорослих свідчать про те, що ці методи мають низьку чутливість та специфічність при оцінці лихоманки невідомого походження, і їх слід використовувати лише у тому випадку, якщо традиційні зображення не дозволяють встановити діагноз [6,9,12].

Якщо розширений пошук причин лихоманки невідомого походження не дав результатів,

слід приступити до останнього, четвертого, етапу дослідження:

- біопсія кісткового мозку, шкіри, печінки, лімфатичних вузлів;
- люмбальна пункція;
- лапароскопія.

Слід пам'ятати, що послідовне використання методів з наростаючою складністю, інформативністю та інвазивністю не завжди виправдане. У деяких випадках вже на початкових етапах дослідження найбільш інформативними можуть виявитися інвазивні методи, наприклад, біопсія лімфатичного вузла при незрозумілій лімфаденопатії тощо. Такий підхід в окремих випадках виправданий, оскільки скорочує термін дослідження, дозволяє запобігти непотрібним дослідженням та зрештою є більш економічним. Основним критерієм вибору того чи іншого методу дослідження є можливість отримати максимальну діагностичну інформацію, навіть якщо для цього буде потрібний інвазивний та дорогий метод [10,11,26,30,33].

Прогноз. Основна відмінність між лихоманкою невідомого походження у дорослих і дітей — це прогноз. Прогноз у дитини є добрим порівняно з таким у дорослої людини через різницю в етіології. Навіть якщо причина лихоманки невідомого походження у дитини залишається не діагностованою, зустрічається багато випадків спонтанного зникнення гарячки.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abdelbaky M, Mansour H, Ibrahim S et al. (2011). Prevalence of connective tissue diseases in egyptian patients presenting with Fever of unknown origin. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 4: 33–41. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S6763>. [pubmed/21789030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789030/)
2. Antoon J, Bradford K. (2013). Fever of unknown origin in a child. *Clin. Pediatr. (Phila).* 52(1): 99–102. [doi 10.4067/S0716-10182014000100013](https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100013)
3. Antoon J, Peritz D, Parsons M et al. (2018). Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr.* 8(3): 135.
4. Attard L, Tadolini M, De Rose D et al. (2018). Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol.* 36: 10–24.
5. Barron K, Athreya B, Kastner D. (2011). Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. *Textbook of Pediatric Rheumatology:* 642–660. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-6581-4.10043-3>
6. Blokhuis G, Bleeker-Rovers C, Diender M et al. (2014). Diagnostic value of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin and unexplained fever during immune suppression. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 41(10): 1916–1923. [http://DOI:10.1007/s00259-014-2801-z](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2801-z)
7. Carl J, Seashore M, Jacob A et al. (2011). Fever of Unknown Origin in Children. *Pediatric Annals.* 40(1): 26–30. [https://DOI:10.3928/00904481-20101214-07](https://doi.org/10.3928/00904481-20101214-07)
8. Chien Y, Huang F, Huang C et al. (2015). Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 50(6): 893–898. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007>
9. Cho C, Lai C, Lee M et al. (2017). Clinical analysis of fever of unknown origin in children: a 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *J Microbiol Immunol Infect.* 50: 40–42.
10. Chow A, Robinson J. (2011). Fever of unknown origin in 185 pediatric patients. *Acta Pediatr.* 7(1): 5–10. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>
11. Chow A, Robinson J. (2011). Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J. Pediatr.* 7(1): 5–10. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>
12. Chusid M. (2017). Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am.* 64: 205–30.
13. Costanzo M, Camarca M, Colella M et al. (2011). Acute disseminated encephalomyelitis presenting as fever of unknown origin: case report. *BMC Pediatrics.* 11: 103 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-103>. PMID: 22074226
14. Cunha B, Hage J, Nouri Y. (2012). Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung.* 41(2): 177–80. <http://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2008.01.003>. PMID: 18992633
15. Cunha B, Lortholary O, Cunha C. (2015). Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med.* 128(10): 1138.e1-1138.e15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.001>. PMID: 26093175.
16. Dayal R, Agarwal D. (2016). Fever in children and fever of unknown origin. *Indian J Pediatr.* 83(1): 38–43. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1724-4>
17. Gattorno M, Caorsi R, Meini A et al. (2009). Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 124(4): e721-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0088>. PMID: 19786432

18. Gundeslioglu O, Kocabas E, Emre Alhan E et al. (2019). Fever of unknown origin: evaluation of 30 pediatric patients. *Cukurova Medical Journal*. 44(1): 215–220. <https://doi.org/10.17826/cumj.470285>
19. Hassan R, Fouda A, Kandil S. (2014). Fever of unknown origin in children: a 6-year experience in a tertiary pediatric Egyptian hospital. *Int J Health Sci (Qassim)*. 8: 13–19. doi 10.1155/2015/314217. PMID: 25874141
20. Horowitz H. (2013). Fever of unknown origin or fever of too many origins? *Engl J Med*. 368(3): 197–199. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1212725>; PMID: 23323894
21. James W, Antoon J, Nicolas M et al. (2015). Pediatric of Unknown Origin. *J Pediatr*. 36: 380–391. <https://doi.org/10.1177/0009922812463958>
22. Kim S, Kim U, Jang M et al. (2013). Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Dis Markers*. 34(3): 211–218. doi 10.3233/DMA-130962 Source: PubMed
23. Mahmoudi S, Mehrzmay A, Salehi M et al. (2014). Fever of unknown origin: a retrospective study of 95 children in an Iranian referral hospital. *Br J Biomed Sci*. 71(1): 40–42. <https://doi.org/10.1080/09674845.2014.11669961>
24. Marshall G. (2014). Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect*. 68;1: 83–93. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.017>.
25. McGregor A, Moore D. (2015). Infectious causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 15(3): 285–7. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-3-285>. PMID: 26031981
26. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F et al. (2013). Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open*. 3(12): e003971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003971> PMID: 24362014
27. Niehues T. (2013). The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 110(45): 764–73. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0764>
28. Niven D, Gaudet J, Laupland K et al. (2015). Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 163: 768–77. <https://doi.org/10.7326/M15-1150>
29. Polsdorfer R, Carson-DeWitt R. (2015, January). Fever of unknown origin. *Salem Press Encyclopedia of Health [serial on the Internet]*. Research Starters.
30. Rigante D, Esposito S. (2013). A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 26(2): 315–326. <https://doi.org/10.1177/039463201302600205> PMID: 23755747
31. Sandoval C, Pinochet C, Pena A et al. (2014). Fever of unknown origin: a challenge for the pediatric infectious diseases specialist. *Rev Chilena Infectol*. 31(1): 87–91. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100013>
32. Seashore C, Lohr J. (2011). Fever of unknown origin in children. *Pediatr Ann*. 40(1): 26–30. <https://doi.org/10.1017/19781108183109>
33. Sherman J, Sood S. (2012). Current challenges in the diagnosis and management of fever. *Curr Opin Pediatr*. 24(3): 400–6. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835333e3>. PMID: 22525720
34. Solimani G, Shafiqji S, Salari Z et al. (2015). Fever of unknown origin in children aged three months to fifteen years. *Int J Infect*. 2(1): e22906. <https://doi.org/10.17795/iji-22906>
35. Statler V, Marshall G. (2016). Characteristics of Patients Referred to a Pediatric Infectious Diseases Clinic With Unexplained Fever. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 5: 249–56. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv008>.
36. Tezer H, Ceyhan M, Kara A et al. (2012). Fever of unknown origin in children: the experience of one center in Turkey. *Turk J Pediatr*. 54(6): 583–589.
37. Tolan R. (2010). Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)*. 49: 207–213. <http://doi.org/10.1177/0009922809347799>.
38. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. (2016). Recurrent Fever in Children. *Int J Mol Sci*. 17(4): 448. <https://doi.org/10.3390/ijms17040448>
39. Tsai K, Chang H, Chien S et al. (2013). Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatr Neonatol*. 54: 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.019>
40. Vigo G, Zulian F. (2012). Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev*. 12(1): 52–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.021>. PMID: 22878272
41. Wing R, Dor M, McQuilkin P. (2013). Fever in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am*. 31: 1073–96. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.07.006>
42. Xu L, Zhu Y, Ren L et al. (2017). Characterization of the nasopharyngeal viral microbiome from children with community-acquired pneumonia but negative for Luminex xTAG respiratory viral panel assay detection. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.24895>
43. Ya-Li C, Fang-Liang H, Chung-Ming H. (2017). Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 50(6): 893–898. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007>
44. Yo C, Hsieh P, Lee S et al. (2012). Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 60(5): 591–600. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.05.027>

Сведения об авторах:

Косминина Неля Станиславовна — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского НМУ имени Д. Галицкого.
Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 20.12.2018 г.; принята в печать 15.04.2019 г.

УДК 616-056.3:664.236

Н.М. Казицька¹, Т.І. Степаненко¹, С.О. Дробич²
Особливості перебігу неонатального
гемохроматозу: клінічний випадок

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
²КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр здоров'я матері та дитини імені проф. М.Ф. Руднева ДОР», м. Дніпро, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):50-55; doi 10.15574/SP.2019.99.50

Неонатальний гемохроматоз (НГ) — рідкісне захворювання, яке є наслідком фетального ураження печінки, пов'язане з аномальним накопиченням заліза в органах новонародженого. У статті наведені сучасні погляди на розвиток НГ, роль регуляторних молекул зворотного зв'язку гепсидину та ферропортину в контролі плацентарного потоку заліза та накопичення його в печінці з подальшим формуванням поліорганних уражень. Наведено клінічний випадок НГ у доношеної дитини, яка народилася у задовільному стані, але з поступовим розвитком клінічної картини ураження печінки, а згодом і поліорганних порушень з боку центральної нервової системи, наднирників, нирок, шлунково-кишкового тракту, прогресування анемії. Враховуючи клінічні прояви та появу незвичайного забарвлення крові («гнилої вишні»), у дитини був запідозрений НГ, який було підтверджено високими показниками феритину сироватки (максимальний рівень склав 3076 нг/мл), МРТ-ознаками ураження головного мозку, печінки, наднирників, наявністю алоантител у сироватці крові матері. Дитині було проведено заміне переливання одногрупної крові, вводився внутрішньовенний імуноглобулін. Стан дитини стабілізувався до 110-ї доби життя з відновленням функції печінки. У віці 1 рік і 5 місяців у дитини не було проявів печінкової недостатності, але спостерігалася виразна затримка фізичного і нервово-психічного розвитку.

Ключові слова: неонатальний гемохроматоз, ферритин, МРТ внутрішніх органів.

Features of the course of neonatal hemochromatosis: a clinical case reporte

N.M. Kazytska¹, T.I. Stepanenko¹, S.O. Drobych²

¹SE «Dnipropetrovsk Medical Academy Health Minisrty of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²Dnipropetrovsk Specialized Clinical Medical Center for the Health of Mother and Child prof. MF Rudneva «DOR», Dnipro, Ukraine

Neonatal hemochromatosis (NG) is a rare disease that is a consequence of fetal liver damage associated with abnormal iron accumulation in the newborn organs. The article presents modern views on the development of NG, the role of regulatory molecules of feedback between hepcidin and ferroportin in controlling the placental iron flow and its accumulation in the liver, and further formation of multiorgan lesions. A clinical case describes a full-term baby who was born in a satisfactory condition, but with a gradual development of a clinical picture of liver damage, and subsequently multiorgan disorders of the central nervous system, adrenal glands, kidneys, gastrointestinal tract, and progression of anemia. Considering the clinical manifestations and the appearance of an unusual blood color («rotten cherry»), the child was suspected to have NG, which was confirmed by high serum ferritin levels (the maximum level was 3076 ng/ml), MRI signs of brain damage, liver, adrenal glands, alloantibody in the mother's serum. A replacement blood transfusion of one-group blood was performed and intravenous immunoglobulin was administered. The child's condition stabilized until the 110th day of life with the recovery of liver function. Currently (age 1 year and 5 months) the child has no manifestations of liver failure, but a pronounced delay in physical and neuropsychic development.

Key words: neonatal hemochromatosis, ferritin, MRI of internal organs.

Особенности течения неонатального гемохроматоза: клинический случай

Н.М. Казицька¹, Т.І. Степаненко¹, С.О. Дробич²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр здоровья матери и ребенка имени проф. М.Ф. Руднева ДОР», г. Днепр, Украина

Неонатальный гемохроматоз (НГ) — редкое заболевание, которое является следствием фетального поражения печени, связанное с аномальным накоплением железа в органах новорожденного. В статье приведены современные взгляды на развитие НГ, роль регуляторных молекул обратной связи гепсидина и ферропортина в контроле плацентарного потока железа и накопление его в печени, и в дальнейшем формирования полиорганных поражений. Описан клинический случай НГ у доношенного ребенка, родившегося в удовлетворительном состоянии, но с постепенным развитием клинической картины поражения печени, а впоследствии — и полиорганных нарушений со стороны центральной нервной системы, надпочечников, почек, желудочно-кишечного тракта, прогрессированием анемии. Учитывая клинические проявления и появление необычного цвета крови («гнилой вишни»), у ребенка был заподозрен НГ, который был подтвержден высокими показателями ферритина сыворотки крови (максимальный уровень составил 3076 нг/мл), МРТ-признаками поражения головного мозга, печени, надпочечников, наличием аллоантител в сыворотке крови матери. Ребенку было проведено заменное переливание одногрупной крови, вводился внутривенный иммуноглобулин. Состояние ребенка стабилизировалось до 110-го дня жизни с восстановлением функции печени. В возрасте 1 год и 5 месяцев у ребенка не было проявлений печеночной недостаточности, но наблюдалась выраженная задержка физического и нервно-психического развития.

Ключевые слова: неонатальный гемохроматоз, ферритин, МРТ внутренних органов.

Вступ

Неонатальний гемохроматоз (НГ) — рідкісне захворювання, яке є наслідком фетального ураження печінки та пов'язане з аномальним накопиченням заліза в органах новонародженого. Жінка може повторно народити дитину з неонатальним гемохроматозом у 25–90% випадках, навіть якщо діти від різних

батьків [9]. У 2010 році було визначено поняття «гестаційна аллоїмунна хвороба печінки» (GALD, gestational alloimmune liver disease), при якій відбувається комплемент-опосередкована травма гепатоцитів, ініційована IgG антитілом [4]. Це положення підтвердили згодом інші автори [10], які протягом певного часу успішно використовували внутрішньовенний імуно-

глобулін у дозі 1 г/кг/тиждень під час вагітності, починаючи з 18-го тижня та до кінця вагітності з метою зниження захворюваності на НГ у сибсів [8,9]. При GALD відбувається втрата до 10% пулу фетальних гепатоцитів з подальшим розвитком панлобулярного фіброзу паренхіми печінки, регенеративних вузлів, тому близько 50% новонароджених з НГ мають цироз печінки. GALD може викликати гостре тотальне ураження печінки плода, що призводить до мертвородження або неонатальної смерті. При цьому може не бути жодної ознаки сидерозу в печінці або інших тканинах [2].

Ембріональна печінка контролює плацентарний потік заліза: відчуваючи достатність заліза, виробляє регуляторну молекулу зворотного зв'язку — гепсидин. Гепсидин зв'язує трансмембранний транспортер заліза (феропортин), що призводить до його протеосомної деградації. Зниження кількості феропортину призводить до зменшення припливу заліза. Ураження печінки при GALD призводить до значного порушення продукції гепсидину, а надлишок заліза транспортується з плаценти до печінки плода [1]. Крім того, знижується експресія гена трансферину, що призводить до надлишку циркулюючого заліза та заліза, зв'язаного без трансферину (NTBI). Відкладення гемосидерину в тканинах плода при НГ залежить від здатності клітини окремих органів управляти надлишком NTBI. Однозначно схильні до сидерозу позапечінкові клітини є позитивними до ZIP14-рецепторів та негативними по феропортину. Ретикулоендотеліальні клітини при НГ позбавлені сидерозу, тому що вони експресують тільки феропортин [1]. Гемосидерин забарвлює тканини та внутрішні середовища в іржавий колір. Кількість заліза у нирках, надниркових залозах та селезінці збільшується до 5 разів, у серці — у 5–25 разів, а у печінці та підшлунковій залозі — у 50–100 разів, тому клінічно перебіг НГ обтяжується поліорганными ураженнями.

Частою ознакою під час вагітності стає полігідрамніон [5]. За даними літератури, діти з НГ у 25% народжуються із затримкою внутрішньоутробного розвитку та у 40% випадків передчасно [7].

Маніфестація захворювання може бути блискавичною, з розвитком гострої печінкової недостатності у перші доби життя дитини, а може розвиватися поступово з появою неспецифічних симптомів: млявого смоктання, збудження, жовтяниці, олігурії, гіпоглікемії. Виділені клінічні симптоми, які можуть скерувати

лікаря щодо постановки діагнозу НГ: набряк плаценти, затримка внутрішньоутробного розвитку, едема новонародженого без асцити, олігурія, ДВС-синдром, рання жовтяниця, спленомегаля [5].

Але діагноз НГ є диференціальним, коли потрібно виключити інші причини ураження печінки у новонародженого: інфекції (цитомегаловірус, аденовірус, вірус Коксакі, ЕСНО, парвовірус В19, ВГА, ВГВ, ВГС, вірус краснухи, сифіліс, токсоплазмоз, сепсис), мітохондріальні захворювання, дефіцит альфа1-антитрипсину, дефект синтезу жовчних кислот, вроджена непереносимість фруктози, тирозинемія, галактоземія, гемолітична хвороба плода, гемоглобінопатія, вроджені дефекти мембрани або ферментів еритроцитів, ішемія або патологічна перфузія, позапечінкова біліарна атрезія, інфаркт печінки, вроджена лейкемія, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Але вірогідність GALD і GALD-НГ повинна розглядатися у першу чергу у новонародженого з розгорнутою картиною гострої печінкової недостатності.

Специфічними маркерами НГ є підвищений рівень феритину у сироватці крові (>800 нг/мл), збільшення насиченості трансферину залізом, зниження рівня трансферину [1]. У переважній більшості пацієнтів виявляється синдром цитолізу (підвищення рівнів аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, але показники рідко перевищують 100 МО/л) [6] та білково-клітинної недостатності гепатоцитів (гіпоальбумінемія, гіпопротеїнемія, подовження протромбінового часу та АЧТВ, гіперамоніємія). Однак особливістю перебігу НГ є частий розвиток коагулопатії при низьких рівнях сироваткових амінотрансфераз (на відміну від дітей з вірусним ураженням печінки, які мають надзвичайно високі сироваткові амінотрансферази).

МРТ-дослідження найбільш інформативне при НГ. Воно дозволяє виявити надлишкову кількість заліза у печінці, підшлунковій залозі, міокарді, наднирниках. У дитини з НГ відбувається сидероз слинних залоз, тому є рекомендації щодо проведення пункційної біопсії малих слинних залоз.

Критеріями постановки діагнозу НГ є ознаки печінкової недостатності у поєднанні з мінімум двома симптомами [5]:

1) родинний анамнез (попередня дитина з гемохроматозом, викидні або мертворожені діти) та/або ускладнений пренатальний анамнез (оліго- або полігідрамніон, затримка внутрішньоутробного розвитку);

2) високий рівень феритину сироватки крові;
3) специфічні гістологічні ознаки (включення Перлса), які вказують на депонування заліза у тканинах (діагностичний критерій — депонування заліза в слинних залозах);

4) МРТ-ознаки депонування заліза в різних органах, а не тільки в печінці.

Лікування НГ, до визначення теорії GALD, було спрямоване на протидію окисному впливу заліза з комплексним використанням антиоксидантів — дефероксаміну (30–40 мг/кг на добу), вітаміну Е (20 мг/кг на добу), селену (3 г/кг на добу), N-ацетилцистеїну (3x50 мг/кг на добу [3]). Але ця терапія малоефективна: до року гине 80% пацієнтів, тому більш перспективною вважалась ортотопічна трансплантація печінки, при якій п'ятирічне виживання становить близько 60%, а після трансплантації печінки накопичення заліза в її тканинах не відбувається.

На основі теорії GALD були спроби проведення замінного переливання двомісним об'ємом одноступінної крові для видалення циркулюючих алоімунних антитіл, з наступним терміновим введенням високих доз внутрішньовенних імуноглобулінів (1 г/кг) для блокування активації антитілоіндукованого комплементу, які показали помітне підвищення виживаності порівняно з історичними контролями [5]. У понад 50 немовлят, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін з/без замінного переливання крові, виживаність перевищувала 80% без пересадки печінки [2]. Ці результати отримали у дітей без супутніх катастрофічних станів (сепсис тощо), на тлі яких запропонована терапія НГ була неефективною. Так, A.G. Feldman і P.F. Whittington вважають, що за наявності у дитини печінкової недостатності та підозри на НГ слід ввести новонародженому одну дозу внутрішньовенного імуноглобуліну, незалежно від етіології захворювання. Коли НГ діагностовано, а стан дитини не покращився, необхідно зробити ЗПК з подальшим введенням другої дози внутрішньовенного імуноглобуліну. Якщо первинне ураження печінки не перевищує критичного рівня, то після терапії її функція поступово відновлюється протягом 4–6 тижнів, проте повне одужання печінки можливе, але займає до 2–4 років, про що свідчать дані біопсії печінки у двох ізольованих випадках, які показали зворотні процеси цирозу.

Клінічний випадок

Хлопчик народився від другої вагітності, термінових пологів, які перебігали фізіологічно, з масою тіла 3250 г, довжиною 51 см, обводом голови 33 см. Акушерський та соматичний анам-

нез породіллі не обтяжений. Після народження стан дитини був оцінений як задовільний, хлопчик був прикладений до грудей у пологовій залі. У подальшому знаходився на сумісному перебуванні, на грудному вигодовуванні.

На третю добу життя у дитини з'явилася жовтяниця, загальний білірубін сироватки крові склав 220 ммоль/л. Група крові матері 0(I) RH (+), група крові дитини B(III) RH(+). Був встановлений діагноз: «Гемолітична хвороба новонародженого за системою АВО, жовтянична форма». Проводилася консервативна терапія гемолітичної хвороби. На сьому добу життя стан дитини погіршився: з'явилися ознаки інтоксикації та помірного зневоднення, сірувато-зелений колір шкіри. Запідозрена вада розвитку жовчовивідних шляхів, синдром холестазу. Хлопчик був переведений у відділення патології новонароджених, де стан дитини був розцінений як важкий, обумовлений неврологічними розладами у вигляді синдрому пригнічення, жовтяницею IV ступеня за Крамером, метаболічними розладами, дефіцитом маси тіла 13,5%, моторно-евакуаторними порушеннями з боку шлунковокишкового тракту. Дитина була знята з ентерального вигодовування та переведена на повне парентеральне харчування, продовжена консервативна терапія жовтяниці. При обстеженні у загальному аналізі крові була відсутня анемія (Hb 215 г/л, еритроцити 6,3 Т/л), у біохімічному аналізі сироватки крові визначено високу гіпербілірубінемію зі зростанням прямої фракції білірубіну (загальний білірубін 409 мкмоль/л, зв'язаний білірубін 77,2 мкмоль/л), підвищення активності печінкових трансаміназ (АЛТ 68,2 Од/л, АСТ 76,1 Од/л), гіпоглікемію, компенсований метаболічний ацидоз, гіпопротеїнемію (загальний білок 42,3 г/л), гіпоальбумінемію (альбумін 23 г/л). При УЗ-обстеженні органів черевної порожнини не було виявлено вад розвитку печінки та жовчовивідних шляхів. Враховуючи наявність закидання голови, зригування під час їжі та мляве смоктання, була проведена люмбальна пункція — змін у лікворограмі не виявлено.

На 10 добу життя з'явилися прояви надниркової недостатності: нестабільні показники артеріального тиску, поліурія, електролітні порушення у вигляді гіпонатріємії (123, 124, 111, 116 ммоль/л), гіпокортизолемія. Із замісною метою призначена гормональна терапія з розрахунку 10 мг/м²/добу (солукортеф).

При черговому заборі крові на дослідження звернули увагу на її незвичний колір («гнилої

вишні»), а сироватка мала буре забарвлення. Був запідозрений неонатальний гемохроматоз. В аналізах крові виявлено зниження рівня трансферину (1,05 г/л при нормативних показниках 1,33–3,32 г/л), різке підвищення вмісту феритину сироватки (3076,0 нг/мл при нормативних показниках 200–600 нг/мл), збільшення відсотка насиченості трансферину залізом (77,04% при нормативних показниках 20–55%), зниження залізов'язувальної здатності крові (40 мкмоль/л при нормативних показниках 45–70 мкмоль/л). Динаміку показників трансферину, феритину показано на рис. 1.

З метою диференціальної діагностики повторно проведена люмбальна пункція (запальних явищ у лікворограмі не виявлено), дослідження ліквору та крові методом ПЦР на ЦМВ- та ВПГ-інфекції дали негативні результати, виключені гепатотропні вірусні інфекції (гепатит В і С). Протягом всього спостереження за дитиною показники С-реактивного протеїну були низькими (до 12 г/л). Матері було проведено обстеження на аутоімунну патологію (панель аутоантитіл до ядерних антигенів, що екстрагуються), результати позитивні, що свідчить про можливе алоїмунне ураження плода.

На 13-ту добу життя, при рівні загального білірубіну 394,8 мкмоль/л та прямої фракції 138,6 мкмоль/л, було проведено замінне переливання крові подвійним ОЦК. У наступні дві доби рівень загального білірубіну знизився (229,5 мкмоль/л), але рівень кон'югованого білірубіну залишався без суттєвої динаміки (103,6 та 132 мкмоль/л). Клінічно визначалися ознаки поліорганної недостатності із залученням центральної нервової системи, кишечника (НЕК 2А ст.), нирок, наднирників, геморагічний синдром. Дитині проводилася посиндромна інтенсивна терапія, був введений внутрішньовенний імуноглобулін (0,83 г/кг).

Враховуючи полісистемність захворювання, буре забарвлення сироватки крові, високий рівень феритину (3076,0; 739,6; 1600,0 нг/мл), виключення інфекційного фактору ураження, для підтвердження наявності НГ у дитини була проведена МРТ головного мозку і внутрішніх органів (рис.2), на якій виявлені вогнища гемосидерозу (у режимі T2-зваженого зображення ділянки стрічкоподібного зниження сигналу з поверхонь звивин, найбільш виразні зміни у середній лобовій звивині, центральній борозні та міжпівкульній щілині; МР-сигнал дифузно знижений у T2-зваженого зображення паренхіми

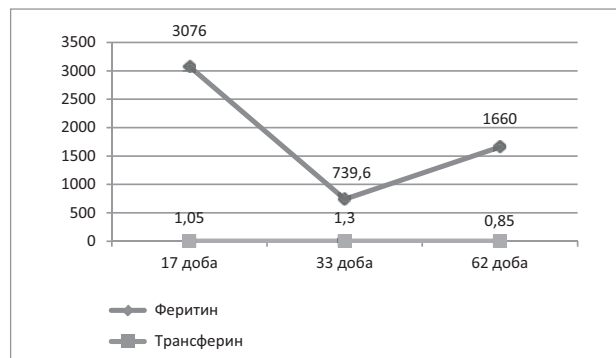


Рис. 1. Динаміка показників феритину, трансферину

печінки, периферичних ділянках наднирників, з переважанням ураження лівого наднирника).

Дитина була консультована неврологом, гематологом, інфекціоністом, ендокринологом.

Після повного обстеження на 18-ту добу життя був встановлений діагноз: «Неонатальний гемохроматоз з поліорганними ураженнями (печінки, центральної нервової системи, наднирників, нирок). Вторинна печінкова, надниркова недостатність. Анемія змішаного характеру 3 ст. НЕК 2А ст. Синдром рухових порушень, синдром затримки стато-кінетичних функцій внаслідок гіпоксично-метаболічного ураження ЦНС, ранній відновлювальний період».

У подальшому, ближче до місячного віку, стан дитини поступово стабілізувався, відновилася функція кишечника та наднирників, зникла жовтяниця при збереженні сіруватого відтінку шкіри, однак з'явилася венозна сітка на грудях та передній черевній стінці, прогресувала гепатомегалія, зберігалися підвищені рівні печінкових трансаміназ (рис. 3), гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія та почав прогресувати анемічний синдром (гіпохромія, мікроцитоз, сфероцитоз). Хлопчик переведений на повне ентеральне харчування молочною сумішшю, отримував терапію урсодезоксихолевою кислотою, поступово знижувалась добова доза гормонів з повною відміною на 35-ту добу життя.

З 1,5-місячного віку стан дитини знову став погіршуватися за рахунок розвитку набрякового синдрому: водянка яєчок, пастозність передньої черевної стінки, асцити за даними УЗД на тлі значної гіпопротеїнемії (загальний білок сироватки 30,3–35,7 г/л) та гіпоальбумінемії (19,2 г/л). Ренальні втрати білка були виключені (добова кількість білка у сечі склала 0,1 г). Проведена абдомінальна пункція, отримано трансудат (білок 1,485 г/л, одиничні еритроцити та лейкоцити), посів рідини бактеріального росту не дав. Дитині проводились трансфузії 10% альбуміну,

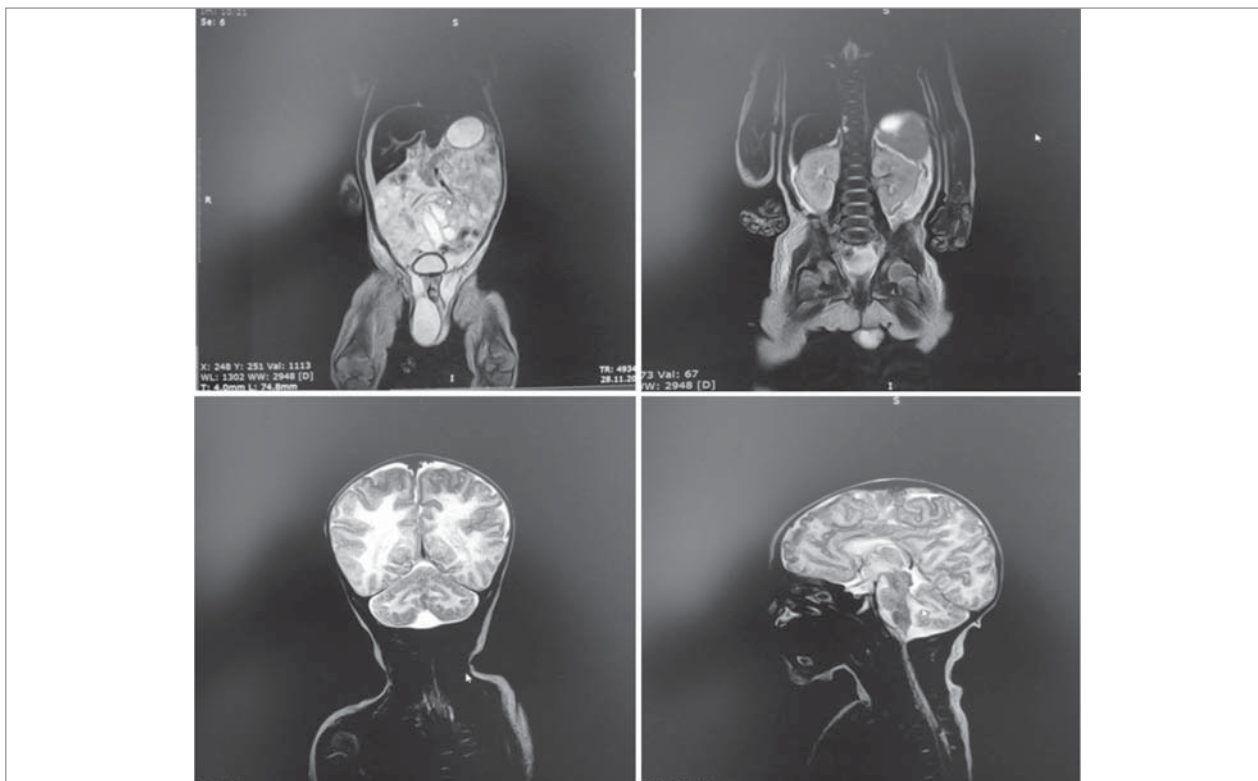


Рис. 2. МРТ головного мозку і внутрішніх органів у режимі Т2-зваженого зображення (МР-сигнал дифузно знижений у паренхімі печінки, периферичних ділянках наднирників, з переважанням ураження лівого наднирника; ділянки стрічкоподібного зниження сигналу з поверхонь звивин, найбільш виразні зміни у середній лобовій звивині, центральній борозні та міжпівкульній щілині).

СЗП. Надалі прогресували анемічний синдром (рівні гемоглобіну 75–85–105–85 г/л), незважаючи на повторні замісні трансфузії компонентів крові (відмиті однокрупні еритроцити), ураження печінки: ущільнення нижнього краю печінки, геморагічний синдром (зригування «кавовою гуцею»), збільшення показників лужної фосфатази (1692,5 ммоль/л) та трансаміназ (АЛТ 118,4 МО/л, АСТ 154,4 МО/л), рецидиви асцити. Ендоскопічний огляд стравоходу та шлунка патологічних змін не виявив. Дитині неодноразово вводили 10% альбумін, СЗП, еритроцитарну масу, внутрішньовенний імуноглобулін (загалом 4 дози), повторно призначена гормональна терапія. Явища асцити та набряків поступово зменшилися, загальний стан стабілізувався.

Після 2,5 місяців у дитини маніфестували гастроінтестинальні симптоми: клінічні прояви

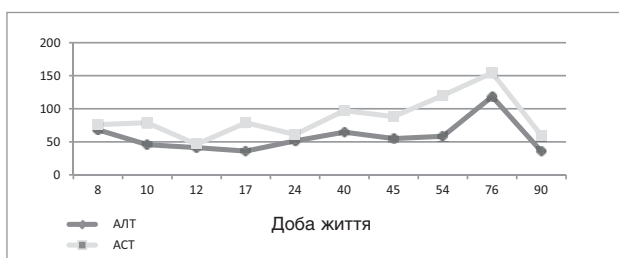


Рис. 3. Динаміка печінкових трансаміназ

синдрому Сандифера (зригування шлунковим вмістом при відсутності застою молока у шлунку, вигинання при годуванні, відмова від їжі), метеоризм, часті пінисті випорожнення, а також прогресували неврологічні розлади у вигляді м'язового гіпертонусу, рухового та голосового занепокоєння, судом. Була призначена протисудомна, антирефлюксна терапія, корекція харчування.

У віці трьох місяців, на тлі наявних розладів, розвинулася правобічна пневмонія, ускладнена напруженим пневмотораксом. Дитина була переведена до реанімаційного відділення. При пункції плевральної порожнини отримано по 10 мл повітря. Надалі прогресував синдром витоку повітря: правобічний пневмоторакс, пневмоперикард, пневмомедіастенум, підшкірна емфізема в ділянці шиї та передньої черевної стінки. На тлі інтенсивної терапії (медикаментозна седация, активна аспірація повітря з плевральної порожнини, «жорсткі» режими штучної вентиляції легень, повне парентеральне харчування, антибіотикотерапія, гормонотерапія, сечогінні препарати, інотропна підтримка) стабілізація стану відбулася через 10 діб. Хлопчик був переведений у відділення патології новонароджених, але стан дитини залишався

важким за рахунок неврологічної симптоматики, залишкових явищ дихальних розладів, помірних проявів анемічного синдрому.

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

Стан дитини стабілізувався до 110-ї доби життя з відновленням функції печінки. На теперішній час (вік 1 рік та 5 місяців) у дитини немає проявів печінкової недостатності, але виразна затримка фізичного і нервово-психічного розвитку.

Таким чином, даний випадок показав всю складність діагностики НГ, коли при відсутності спадковості і патологічного перинатального анамнезу мало місце незвичайне ураження печінки з поступовим розвитком полісистемних уражень, прогресування неврологічних розладів. У наведеному випадку у дитини були всі критерії для встановлення діагнозу НГ: ознаки печінкової недостатності у поєднанні з високим рівнем феритину сироватки крові, МРТ-ознаками депонування заліза в печінці, структурах головного мозку, наднирниках, наявність алоімуних антитіл у матері. Особливостями перебігу захворювання були розвиток синдрому Сандифера, пневмонія, ускладнена синдромом витoku повітря (право-

бічний пневмоторакс, пневмоперикард, пневмомедіастенум, підшкірна емфізема). Також привертало увагу ураження червоного кров'яного паростка з незначною тромбоцитопенією та стійкою важкою анемією з анізо- та гіпохромією, мікроцитозом, сфероцитозом, яка потребувала неодноразового переливання еритроцитарної маси. Така анемія не притаманна НГ.

Висновки

1. Встановлення діагнозу НГ потребує ретельної диференціальної діагностики з іншими інфекційними та неінфекційними захворюваннями печінки, особливо при поєднанні з полісистемними ураженнями.

2. Новонародженим дітям з ознаками печінкової недостатності, при виключенні інфекційного процесу, необхідне визначення рівня феритину сироватки крові та проведення МРТ внутрішніх органів для виключення НГ.

3. Враховуючи теорію розвитку НГ GALT, терапія повинна бути спрямована на інактивацію материнських алоантитіл з крові дитини (замінне переливання крові, введення внутрішньовенного імуноглобуліну).

4. Необхідний подальший пошук діагностичних, лікувальних та реабілітаційних заходів, для попередження інвалідизації дітей з НГ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P. (2012). Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol.* 56(6):1351—5. doi 10.1016/j.jhep.2012.01.010
- Feldman AG, Whittington PF. (2013). Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol.* 3(4):313—20. doi 10.1016/j.jceh.2013.10.004
- Leonis MA, Balistreri WF. (2005). Neonatal hemochromatosis: it's OK to say «NO» to antioxidant-chelator therapy. *Liver Transpl.* 11:1323—5. doi/full/10.1002/lt.20541.
- Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. (2010, Jun). Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology.* 51(6):2061—8. doi 10.1002/hep.23581.
- Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, Whittington PF. (2009). Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr.* 155(4):566—71. doi 10.1016/j.jpeds.2009.04.012.
- Rocha CR, Guedes RR, Kieling CO, Adami MR, Cerski CT, Vieira SM. (2017). Neonatal liver failure and congenital cirrhosis due to gestational alloimmune liver disease: a case report and literature review. *Case Rep Pediatr.* 2017:7432859. doi 10.1155/2017/7432859.
- Simonin AM. (2017). Neonatal hemochromatosis. <https://emedicine.medscape.com/article/929625-overview>
- Whittington PF, Hibbard JU. (2004). High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet.* 364(9446):1690—8. doi 10.1016/S0140-6736(04)17356-X.
- Whittington PF, Kelly S. (2008, Jun). Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics.* 121(6):1615—21. doi 10.1542/peds.2007-3107
- Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2012;32(4):325—32. doi: 10.1055/s-0032-1329901.

Сведения об авторах:

Казицкая Наталья Николаевна — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии №3 и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепр, пр. Пушкина, 26.
Степаненко Татьяна Ивановна — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии №3 и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепр, пр. Пушкина, 26.
 Статья поступила в редакцию 14.11.2018 г.; принята в печать 22.02.2019 г.
Дробич Светлана Олеговна — врач-ординатор отделения патологии новорожденных КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр здоровья матери и ребенка имени проф. М.Ф. Руднева «ДОС». Адрес: г. Днепр, пр. Пушкина, 26.
 Статья поступила в редакцию 22.12.2018 г.; принята в печать 19.03.2019 г.

УДК 615.37-616.034-616.61.62

Т.В. Стоєва, М.В. Федін

Профілактика рецидивної інфекції сечової системи у дітей із застосуванням імуномодуляторів мікробного походження

Одеський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):56-60; doi 10.15574/SP.2019.99.56

Рецидивний перебіг інфекцій сечової системи (ИСС) є важливою проблемою у зв'язку з високою частою виникнення у дітей, зниженням ефективності антибактеріальної терапії у результаті селекції мультирезистентних уропатогенів. Очевидна необхідність пошуку нових способів профілактики ИСС для стимуляції власних імунних механізмів.

Мета: оцінити ефективність застосування комплексу ліофілізованих мікроорганізмів — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes* для профілактики рецидивів ИСС у дітей.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 36 дітей віком від 7 до 15 років з неускладненим перебігом ИСС і частотою три і більше рецидивів на рік. У 25 дітей діагностовано пієлонефрит, у 11 — цистит.

Результати. Встановлено, що найчастіше збудниками неускладненої ИСС у дітей були *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*. Оцінка ефективності пероральної вакцинації через 6 міс. показала зниження частоти ИСС (до вакцинації — 2,94 (95% ДІ 1,89–3,99), після — 0,55 (95% ДІ 0,35–0,75)), а також зменшення ознак сечового синдрому. Побічних ефектів не зареєстровано.

Висновки. Багатокомпонентна вакцина може бути безпечною та ефективною альтернативою у профілактиці ИСС у дітей.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, антибіотикорезистентність, імунопрофілактика.

Prevention of recurrent urinary tract infections in children using immunomodulators of microbial origin

T.V. Stoieva, M.V. Fedin

Odessa National Medical University, Ukraine

The relapsing course of urinary tract infections (UTI) is an important issue. Repeated courses of antibiotics contribute to selection of multi-resistant microorganisms. Obviously, a new way of prevention, such as vaccination, has to be introduced.

Objective. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a complex of frozen lyophilized microorganisms — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, for the prevention of recurrent UTI in children.

Materials and methods. The study involved 36 children aged 5 to 15 years with an uncomplicated course of UTI and a frequency of 3 or more episodes per year. Pyelonephritis was diagnosed in 25 children, cystitis in 11 children.

Results. The study found that pathogens of uncomplicated UTI were *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*. Evaluation of the oral vaccination effectiveness after 6 months showed a decrease of frequency of UTI (before vaccination: 2.94 (95% DI 1.89–3.99); after: 0.55 (95% DI 0.35–0.75)) and also reduction of urinary syndrome signs (bacteriuria and leukocyturia). Side effects were not registered.

Conclusions. Thus, a multi-component vaccine can be a safe effective alternative in prevention of UTI in children.

Key words: urinary tract infections, children, antibiotic resistance, immunoprophylaxis.

Профилактика рецидивирующей инфекции мочевой системы у детей с применением иммуномодуляторов микробного происхождения

Т.В. Стоєва, М.В. Федін

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Рецидивирующее течение инфекций мочевой системы (ИМС) является важной проблемой в связи с высокой частотой встречаемости у детей, снижением эффективности антибактериальной терапии в результате селекции мультирезистентных уропатогенов. Очевидна необходимость поиска новых способов профилактики ИМС для стимуляции собственных иммунных механизмов.

Цель: оценить эффективность применения комплекса лиофилизированных микроорганизмов — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes* для профилактики рецидивов ИМП у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 36 детей в возрасте от 7 до 15 лет с неосложненным течением ИМС и частотой три и более эпизодов в год. У 25 детей диагностирован пиелонефрит, у 11 — цистит.

Результаты. Установлено, что наиболее часто возбудителями неосложненной ИМС у детей были *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*. Оценка эффективности пероральной вакцинации через шесть месяцев показала снижение частоты ИМС (до вакцинации — 2,94 (95% ДІ 1,89–3,99), после — 0,55 (95% ДІ 0,35–0,75)), а также уменьшение признаков мочевого синдрома. Побочные эффекты не зарегистрированы.

Выводы. Многокомпонентная вакцина может быть безопасной и эффективной альтернативой в профилактике ИМС у детей.

Ключевые слова: инфекция мочевыделительной системы, дети, антибиотикорезистентность, иммунопрофилактика.

Вступ

Мікробно-запальні процеси сечової системи посідають важливе місце у структурі захворюваності у дітей, що робить цю проблему дуже актуальною. Схильність мікробного запалення до рецидивного перебігу, а також висока ймовірність розвитку

ускладнень, що призводять до інвалідизації хворого, визначають постійний інтерес у пошуку ефективних підходів у лікуванні й профілактиці рецидивів інфекції сечової системи (ИСС) у дітей [2,3,7,11].

Незважаючи на досягнуті успіхи у веденні пацієнтів з рецидивною ИСС, деякі питання

досі залишаються не вирішеними. Так, сучасні антибактеріальні препарати дозволяють досить ефективно усувати клінічну симптоматику та прояви сечового синдрому, однак не завжди швидка санація сечі свідчить про повну елімінацію ренального запалення [4].

У випадках рецидивного перебігу ІСС існує необхідність застосування довгострокових курсів антимікробної терапії, яка, з одного боку, покликана санувати сечовивідні шляхи, а з другого — здатна спричинювати порушення мікробного гомеостазу. Крім того, повторні курси антибіотиків призводять до селекції мультирезистентних мікроорганізмів, що, в свою чергу, модифікує клінічний перебіг захворювання та характеристики сечового синдрому (з відсутністю бактеріурії) [6,14,18]. Водночас припинення прийому антимікробних препаратів часто закінчується поверненням симптомів сечової інфекції.

Слід зазначити, що в публікаціях останніх років простежується тенденція до перегляду існуючих підходів до профілактики рецидивів ІСС. Так, у мікробіологічному журналі США (2016) опубліковані дані про те, що хоча застосування антибіотикотерапії демонструє високу її ефективність у лікуванні ІСС, однак не є достатньо ефективним для профілактики повторних епізодів [17].

Дослідження, проведене у спеціалізованій нефрологічній клініці Детройта, показало, що використання протимікробної профілактики у дітей не пролонгувало період між ініціальною ІСС та її першим рецидивом, при цьому ймовірність появи резистентного збудника, що викликає рецидив, збільшувалася у 7,5 разу [12].

Крім того, існують докази щодо розвитку резистентності до протимікробних препаратів при їх тривалому низькодозовому застосуванні [5], що свідчить про необхідність вивчення альтернатив, не пов'язаних з антибіотиками, для профілактики ІСС. Зокрема обговорюється можливість застосування цілого ряду препаратів різної дії [5,15,17], а також імунотерапії.

З приводу імунпрофілактики слід зазначити, що ефективність її застосування при ІСС вивчається із середини минулого століття, коли експериментальні дослідження з імунізації тварин кишковою паличкою показали високу ефективність, що сягала 75%.

Сучасні дані щодо клінічного застосування імунотерапії при ІСС демонструють обнадійливі результати [13,16]. У спільній роботі вчених Великої Британії та Арабських Еміратів

відносно оцінки можливостей неантибактеріальної профілактики рецидивної ІСС у дітей показано, що колонізація сечового тракту за допомогою *Escherichia coli* (*E. coli* — 83972) сприяла зниженню кількості епізодів ІСС, які потребують лікування, та мала позитивну суб'єктивну оцінку [10].

Існує думка, що реакція організму на введення ослаблених патогенів подібна до процесів, які відбуваються під час безсимптомної бактеріурії, коли персистенція бактерій не має клінічних проявів і водночас запобігає маніфестації ІСС.

За умов асимптоматичної бактеріурії зниження вірулентних властивостей мікроорганізмів внаслідок слабкості адгезивних факторів (фімбрії, токсини, залізов'язувальні білки, імунні інгібітори) або відсутності їх експресії дозволяє ослабленим патогенам колонізувати біотоп за рахунок толерантності TLR4. Крім того, колонізація авірулентними штамми може попереджати суперінфекції, викликані більш агресивною мікрофлорою. Саме у зв'язку з цим у пацієнтів з нелікованою безсимптомною бактеріурією спостерігається менша частота рецидивів ІСС і пролонгується ремісія.

Наразі при оцінці безпеки та імуногенності біокон'югантної вакцини, яка містить O-антигени чотирьох серотипів *E. coli* (ExPEC4V), було показано, що вакцинація викликала істотні IgG-відповіді для всіх серотипів до 30-го дня спостереження, при цьому імунні реакції зберігалися до 270 днів [9].

Роль IgG як модулятора імунного захисту також було підтверджено експериментальним дослідженням ефективності мультисубодиничної вакцини (IreA, Hma, IutA і FyuA), під час застосування якої вміст антигенспецифічного сироваткового IgG зворотно корелював із рівнем мікробних колонієутворювальних одиниць (КУО) [8].

Очевидно, патоген-асоційовані молекулярні патерни, що знаходяться у складі вакцинальних препаратів, здатні активувати фактори імунного захисту і шляхом запуску сигнальних трансмембранних рецепторів (TLR-2 і TLR-4) стимулювати антигенпрезентуючі клітини у пєсрових бляшках з подальшим запуском макрофагальної ланки та виробленням цитокінів, а також ініціювати реакції адаптивного імунітету із залученням Т- і В-лімфоцитів та наступною продукцією секреторного імуноглобуліну [1].

Інформація щодо імунних реакцій у лімфодічних елементах клубової кишки, завдяки наяв-

ності в організмі єдиної системи лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT — mucosal-associated lymphoid tissue), передається з кишечника на рецептори імунологічного захисту сечових шляхів, що забезпечує їх адекватну реактивність.

Отже, пероральне використання бактеріальних імуномодуляторів забезпечує контакт антигенів з ефекторами MALT-системи шлунковокишкового тракту з наступною міграцією комітованих В-лімфоцитів до лімфоїдних утворень сечової системи, де й відбувається секреція специфічних імуноглобулінів для розвитку ефективного місцевого імунного захисту.

Наведені дані ініціювали проведення власного дослідження, **метою** якого була оцінка ефективності застосування комплексного препарату, що містить інактивовані мікроорганізми у вигляді заморожених ліофілізованих форм — *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, для профілактики рецидивів ІСС у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Відповідно до дизайну, у дослідженні взяли участь 36 дітей віком від 7 до 15 років з неускладненим перебігом ІСС і задокументованою частотою епізодів ІСС три і більше разів на рік.

Для профілактики ІСС призначали препарат Уривак, що містить комбінацію очищених лізатів із шести оригінальних запатентованих високоочищених інактивованих бактеріальних штамів, які є типовими збудниками інфекції сечовивідних шляхів. Одна капсула (250 мг) препарату Уривак включає активні інгредієнти:

- *Enterococcus faecalis* lysatum cryodessiccatum (CCM 7591) — 0,67 мг;
- *Escherichia coli* lysatum cryodessiccatum (CCM 7593) — 0,67 мг;
- *Klebsiella pneumoniae* lysatum cryodessiccatum (CCM 7589) — 0,67 мг;
- *Propionibacterium acnes* lysatum cryodessiccatum (CCM 7083) — 1,66 мг;
- *Proteus mirabilis* lysatum cryodessiccatum (CCM 7592) — 0,67 мг;
- *Pseudomonas aeruginosa* lysatum cryodessiccatum (CCM 7590) — 0,67 мг.

CCM — Catalog of Cultures of Microorganisms (Каталог культур мікроорганізмів).

Препарат призначався відповідно до інструкції: прийом протягом 10 днів по 1 капсулі на добу, з наступною перервою на 20 днів — триразово.

Ефективність оцінювали через шість місяців від початку вакцинації на підставі аналізу частоти рецидивів ІСС та особливостей сечового синдрому.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений з Локальним етичним комітетом (ЛЕК) Дитячої міської лікарні №2 імені Б.Я. Резніка для всіх дітей, яких було обстежено. На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів та їхніх батьків.

Результати оброблені із застосуванням методів медичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Неускладнені ІСС у обстежених дітей діагностували на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторного дослідження сечі, УЗД нирок та органів сечовидільної системи.

Більшість обстежених пацієнтів перебували у молодшій віковій групі (від 7 до 10 років), у якій кількість дітей з ІСС зменшувалася зі збільшенням віку. У старшій групі (від 11 до 15 років) спостерігався приблизно однаковий, рівномірний розподіл дітей за віком. Гендерні особливості пацієнтів з ІСС відповідали загальноприйнятим характеристикам — із традиційним переважанням дівчат.

У структурі патології у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, діагностовано пієлонефрит (n=25) і цистит (n=11).

У ході роботи проаналізовано спектр виділених уропатогенів. Найчастіше у дітей з неускладненою ІСС висівалася кишкова паличка (66,7%). Наступними за частотою визначені *Enterococcus spp* (13,8%) і *Proteus* (11,8%). Отже, мікробіологічні результати відбивали існуючі тенденції щодо найбільш поширених збудників ІСС. Зокрема у роботі з вивчення закономірностей антибіотикорезистентності уропатогенів при ІСС у дітей найбільш поширеними патогенами були *Escherichia coli* (51,5%), а *Enterococcus spp.* виявлено у 9,9% випадків [18]. Незначні відхилення в спектрі уропатогенної мікрофлори, на наш погляд, зумовлені характером перебігу ІСС і залежать від факторів її виникнення.

Окремо було проаналізовано ступені бактеріурії. У обстежених дітей кількісний вміст *E. coli* відповідав мікробному числу 10^5 КУО/мл³ у 25,0% випадків, 10^{6-8} КУО/мл³ — у 41,6% та 10^{3-4} КУО/мл³ — у 33,3% випадків. Мікробне

число *Enterococcus* становило 10^{5-6} КУО/мл³, а для *Proteus* — не перевищувало 10^3 КУО/мл³.

Слід зазначити, що виділення при бактеріологічному аналізі одного збудника спостерігалося у 86,1% пацієнтів з ІСС, а в решті випадків виділялася поліфлора (найбільш часта комбінація *E. coli* та *Enterococcus*). При цьому наявність полівалентної мікрофлори асоціювалася з частотою загострень ІСС ($\chi^2=3,84$; $p<0,05$) та рефрактерністю до антимікробної терапії.

За результатами антибіотикограми, чутливість уропатогенів зберігалася до антибактеріальних препаратів групи аміноглікозидів, фторхінолонів, цефалоспоринів та карбапенемів.

З урахуванням рецидивного перебігу ІСС, особливу увагу приділяли вивченню антибіотикорезистентності виділених уропатогенів. Рівень резистентності уропатогенів мікрофлори до основних груп антибіотиків представлено на діаграмі (рис. 1).

Аналіз резистентності *E. coli* показав, що в обстежених дітей з неускладненою ІСС спостерігається зростання резистентності не лише до триметоприму, але й до цефалоспоринів. Зростання резистентності також було визначено для фторхінолонів та аміноглікозидів. Характерно, що висока антибіотикорезистентність спостерігалася у дітей, які отримували попередні повторні курси антибіотикотерапії. За даними анамнезу, найчастіше для лікування ІСС використовувались цефалоспорини III генерації. Саме зниження ефективності цефалоспоринів пов'язують з виробництвом бета-лактамаз розширеного спектра (ESBL), зокрема для *E. coli* на рівні 69,2% [10].

Вочевидь, рецидивний характер ІСС, відсутність бажаного ефекту від етіотропної терапії обумовлені не тільки вірулентними властивостями мікрофлори, але й складними імунопатогенетичними механізмами. Тому альтернативним підходом у лікуванні дітей з ІСС є стимуляція власних імунних механізмів, спрямованих проти патогенної флори, за допомогою орального призначення імунomodуляторів мікробного походження.

У закордонних клінічних дослідженнях була показана ефективність імунoproфілактики ІСС у дорослих при застосуванні комбінованої оральної вакцини, що містить лізати основних уропатогенів. Автори з п'яти медичних урологічних центрів Праги довели у своєму дослідженні, що вакцинотерапія стимулює активність макрофагів, збільшує популяцію CD4, підвищує концентрацію секреторного IgA, активує утворення захисних молекул [13].

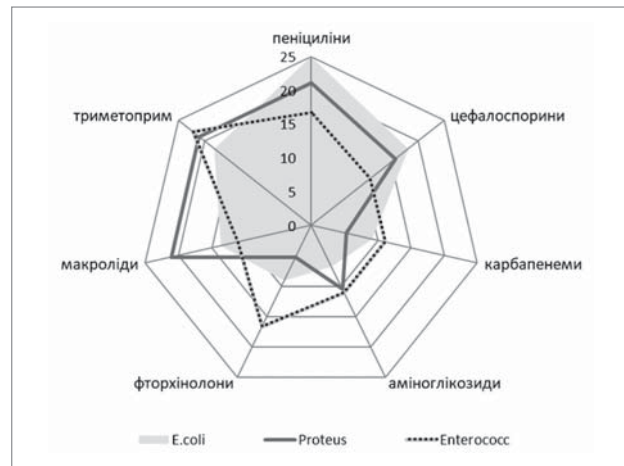


Рис. 1. Рівні резистентності (за показниками питомої ваги) основних уропатогенів в умовах неускладненої інфекції сечової системи у дітей

Тому ми вважали за доцільне оцінити ефективність проведення імунoproфілактики із застосуванням бактеріальних лізатів при ІСС у дитячому віці.

На тлі застосування комплексного препарату Уривак, який розроблений з урахуванням сучасних характеристик уропатогеної мікрофлори і містить у своєму складі інактивовані бактеріальні штами найбільш поширених збудників ІСС, спостерігалася позитивна клініко-лабораторна динаміка (рис. 2).

Оцінка ефективності через шість місяців від початку вакцинації демонструвала зниження частоти рецидивів ІСС (середня частота рецидивів до застосування вакцини 2,94 (95% ДІ 1,89–3,99), після вакцинації — 0,55 (95% ДІ 0,35–0,75)), а також зменшення проявів сечового синдрому у вигляді бактеріурії і лейкоцитурії.

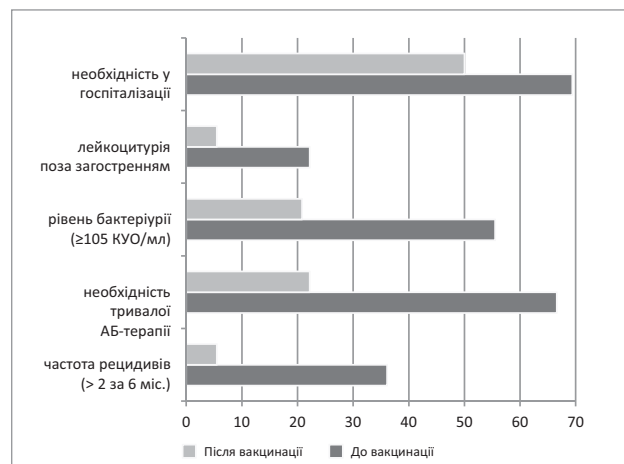


Рис.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у результаті застосування комплексного бактеріального лізату при інфекції сечової системи у дітей

Слід наголосити, що проведення імунопрофілактики дозволило істотно скоротити застосування антибактеріальних препаратів та уросептиків у дітей з ІСС.

Також важливо зазначити, що побічних ефектів під час вакцинації не зареєстровано, а при суб'єктивній оцінці 2/3 хворих відзначили поліпшення стану здоров'я та якості життя.

Висновки

Отримані дані дозволили зробити висновок, що комплексний препарат Уривак, який містить комбінацію очищених лізатів бактеріальних штамів типових уропатогенів, сприяє ефектив-

ній ерадикації уропатогенів із сечових шляхів, знижує частоту повторних епізодів і може бути безпечною та ефективною альтернативою у профілактиці рецидивної ІСС у дітей.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені особливості антибіотикорезистентності та зниження чутливості позакишкової уропатогенної ентерофлори до найбільш часто застосовуваних антибактеріальних препаратів доводять необхідність подальшого пошуку ефективних неантибактеріальних засобів для лікування і профілактики ІСС у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Ахматова НК, Егорова НБ, Курбатова ЕА, Ахматов ЗА. (2015). Мукозальный иммунитет: активация агонистами toll-подобных рецепторов. Российский иммунологический журнал. 18;1: 71—82.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Мачнева ЕБ, Мумладзе ЭБ. (2017). Лечение и профилактика инфекций мочевых путей у детей: обзор ведущих рекомендаций европейских экспертов. Педиатрия. 1: 10—16.
- Зорин ИВ, Вялкова АА, Гунькова ЕВ, Куценко ЛВ. (2019). Профилактика формирования хронической болезни почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Лечащий врач. 1: 40—42.
- Кириллов ВИ, Богданова НА, Морозов СЛ. (2018). Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 63(1): 106—112.
- Barclay J, Veeratterapillay R, Harding C. (2017). Non-antibiotic options for recurrent urinary tract infections in women. BMJ: 359.
- Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. (2014). Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. Pediatr Nephrol. 29(6): 1053—8.
- Brandstrom P, Hansson S. (2015). Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. Pediatr Nephrol. 30(3): 425—32.
- Harry LT Mobley, Christopher J Alteri. (2016). Development of a Vaccine against Escherichia coli. Urinary Tract Infections. Pathogens. 5(1): 1.
- Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G. (2017). Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. Lancet Infect Dis. 17(5): 528—537.
- Kishor Tewary, Hassib Narchi. (2015). Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics. World J Methodol. 26; 5(2): 13—19.
- Louis M Bell. (2018, Jul). Risks of Prophylaxis to Prevent Recurrent UTIs in Children with Vesicoureteral Reflux. Nejm journal watch pediatrics and adolescent medicine. 142: e20180119.
- Mattoo TK. (2009). Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? Curr Opin Pediatr. 21(2): 203—6.
- Miroslav Hanus, Michaela Matouskova, Vlasta Kralova et al. (2015). Immunostimulation with polybacterial lysate (urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections. Ces Urol. 19(1): 33—43.
- Pouladfar G, Basiratnia M, Anvarinejad M et al. (2017). The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection in Shiraz. Medicine (Baltimore). 96(37): e7834.
- Rebecca Forbes, Ased Ali, Alaa Abouhajar et al. (2018). Alternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. Trials. 19: 616.
- Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. (2016). Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. Actas Urol Esp. 40(4): 203—8.
- Valerie P O'Brien, Thomas J Hannan, Hailyn V Nielsen, Scott J Hultgren. (2016). Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. Microbiology Spectrum. 4(1): 1.
- Yunus Yilmaz, Zuhale Tekkanat Tazegun, Emsal Aydin, Mahmut Dulger. (2016). Bacterial uropathogens causing urinary tract infection and their resistance patterns among children in Turkey. Iran Red Crescent Med J. 18(6): e26610.

Сведения об авторах:

Стоева Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, ул. Ольгиевская, 4.
Федин Максим Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, ул. Ольгиевская, 4.

Статья поступила в редакцию 23.01.2019 г.; принята в печать 02.04.2019 г.

Verification of Antigenic Causes

VAC® - ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА



VAC® - засоби: **Акнебак /Acnebac/, Кандівак /Candivac/, Урівак /Urivac/**, детальна інструкція на compendium.com.ua Містять лактозу! Властивості. VAC® - засоби виробляються з використанням сучасних біотехнологій та методів очищення. Містять комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з оригінальних запатентованих виробником бактеріальних штамів типових збудників, що викликають акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів. Тим самим VAC® - засоби активують специфічну й неспецифічну, клітинну та гуморальну імунну відповідь до захворювань, збудниками яких є вищевказані мікроорганізми. Після рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час. У доклінічних і клінічних дослідженнях VAC® - засоби продемонстрували наступну дію: стимулюють захисну активність макрофагів; збільшують кількість популяції Т-лімфоцитів (CD4); підвищують концентрацію секреторного IgA на поверхні слизових та шкірі; стимулюють утворення захисних адгезивних молекул. **Рекомендації до споживання.** Вживати як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запальні захворювання такі як акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим та дітям з 7 років по 1 капсулі в день, натщесерце. Повний курс складає 3 курси по 10 днів, з перервами між ними по 20 днів. **Термін вживання:** подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджується з лікарем. Продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування! **Застереження при використанні:** гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. У разі розвитку алергічних реакцій або ознак непереносимості продукту вживання слід негайно припинити. Щодо можливого використання вагітним та жінкам в період лактації необхідно попередньо проконсультуватись з лікарем. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не перевищувати рекомендовану дозу. **Форма випуску:** капсули масою 250 [255] мг; по 10 капсул в блистері, 3 блистери в картонній коробці. **Номер партії (серії) виробництва, дата виготовлення:** зазначені на упаковці. **Строк придатності:** 60 місяців. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі до 25°C. **Виробник:** Біовета/Bioveeta, a. s., Medical Department, Komenského 212, 683 23, Ivanovice na Hané, Czech Republic. **Імпортер:** ТОВ «ЗДРАВ»», 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна. Тел. +38(044)5037868. **Претензії від споживачів приймаються за адресою імпортера:** 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна. Тел. +38(044)5037868 Без ГМО. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Звіт МОЗ № 3/8 - А - 4790 - 63183Е від 09.11.2016 р.

УДК 614.23/.25:616.24-002.5(-87)

V. Běhalová

Працевлаштування медичних працівників з третіх країн у Словаччині

Університет імені Павла Йозефа Шафарика, м. Кошице, Словаччина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):62-65; doi 10.15574/SP.2019.99.62

Практикуючий лікар, який навчався в третій країнах, може працювати за медичною спеціальністю у Словаччині лише після визнання професійної кваліфікації. Процес визнання професійної кваліфікації є надзвичайно складним в поточних умовах. Як тільки професійна кваліфікація буде визнана, медичний працівник повинен здати екзамен на знання словацької мови. Роботодавець може найняти на роботу медичного працівника з третьої країни з метою здійснення медичної діяльності після успішного визнання професійної кваліфікації, а також після отримання дозволу на тимчасове перебування з метою працевлаштування.

Ключові слова: медичний працівник, треті країни, визнання документа про професійну кваліфікацію, визнання свідоцтва про освіту, документ про освіту, документ про професійну кваліфікацію, тимчасове перебування з метою працевлаштування.

Employment of medical workers from three countries in Slovakia

V. Běhalová

Pavol Jozef Šafárik University, Košice, Slovakia

A practitioner who has been trained in third countries may practice a medical profession in Slovakia only after recognizing a professional qualification. The process of recognizing professional qualifications is extremely difficult in the current environment. As soon as a professional qualification is recognized, a health worker must pass a Slovenian language examination. An employer can hire a third-country medical professional for the medical profession after successfully recognizing the recognition process, as well as after obtaining a temporary residence permit for the purpose of employment.

Key words: medical worker, third countries, recognition of a document on professional qualifications, recognition of a certificate of education, a certificate of a medical officer, temporary stay with the purpose of employment.

Трудоустройство медицинских работников из третьих стран в Словакии

V. Běhalová

Pavol Jozef Šafárik University, Košice, Slovakia

Практикующий врач, обучавшийся в третьих странах, может работать по медицинской специальности в Словакии только после подтверждения профессиональной квалификации. Процесс подтверждения профессиональной квалификации является чрезвычайно сложным в текущих условиях. Как только профессиональная квалификация будет подтверждена, медицинский работник должен сдать экзамен на знание словацкого языка. Работодатель может нанять на работу медицинского работника из третьей страны с целью осуществления медицинской деятельности после успешного подтверждения профессиональной квалификации, а также после получения разрешения на временное пребывание с целью трудоустройства.

Ключевые слова: медицинский работник, третьи страны, подтверждение документа о профессиональной квалификации, подтверждение свидетельства об образовании, документ об образовании, документ о профессиональной квалификации, временное пребывание с целью трудоустройства.

Постановка проблеми

Протягом декількох років дефіцит медичного персоналу є актуальним питанням у Словаччині. Найбільше не вистачає лікарів, медичних сестер та акушерок. За даними Інституту політики охорони здоров'я, який є аналітично-консультативним підрозділом Міністерства охорони здоров'я Словацької Республіки (далі — МОЗ СР), станом на серпень 2018 року в секторі стаціонарної та амбулаторної медичної допомоги не вистачає 3500 лікарів, і якщо до цієї кількості додати лікарів у віці старше 65 років, то дефіцит збільшиться до 5500. За даними МОЗ СР, у Словаччині не вистачає близько 3500 медичних сестер.¹

Метою роботи є роз'яснення, як чинне законодавство Словаччини дозволяє працевлаштування медичних працівників з країн, що не є членами Європейського Союзу (далі — третіх країн).

Виклад основного матеріалу

1. Визнання документів про освіту та професійну кваліфікацію з метою роботи за фахом у сфері охорони здоров'я

Для того, щоб медичний працівник з третьої країни міг отримати дозвіл на тимчасове проживання з метою працевлаштування або синю карту, він повинен пройти **процедуру визнання**.

Такі медичні професії, як лікар, медична сестра, фармацевт, акушерка (та інші медичні професії) є регульованими професіями². Регу-

¹Інститут політики охорони здоров'я: Прогнозування потреб медичного персоналу у Словацькій Республіці (серпень 2018 року), с. 1–3. URL: <file:///C:/Users/admin/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/DYGQLSOO/vlastny%20mater%201.pdf>

²Перелік медичних працівників, які у Словаччині належать до регульованих професій: гігієніст дентальний, фармацевт, фармацевтичний лаборант, фізик, фізіотерапевт, лабораторний діагност, лікар, логопед, лікувальний педагог, масажист, нутріціолог, оптик, оптометрист, технік-ортопед, молодша медична сестра, акушерка, психолог, рентгенолог, санітар, медична сестра, технік медичного обладнання, фахівець з охорони здоров'я, рятувальник, медичний лаборант, стоматолог, асистент стоматолога, зубний технік.

льована професія — це професія, професійна діяльність або група професійної діяльності, здійснення якої вимагає виконання кваліфікаційних вимог, встановлених спеціальними нормативно-правовими актами, окрім загальних кваліфікаційних вимог, якими є рівень освіти, зокрема за спеціальністю, яка належить до групи спеціальностей соціального, економічного і правового спрямування.

1.1. Закон №293/2007 Збірки законів «Про визнання професійних кваліфікацій» (далі — «Закон 293/2007 Збірки законів»), чинний до 31.12.2015

При визнанні документів про освіту для роботи за фахом у галузі охорони здоров'я, виданих в третій країні, до 31.12.2015 застосовувалася загальна система визнання документів, яка дозволяла, після порівняння змісту та обсягу освіти, визнати документ рівноцінним документу про освіту, виданому в Словацькій Республіці.

Процес визнання для медичних працівників відбувався в один крок «не відходячи від столу», що означало, що Центр визнання документів про освіту при Міністерстві освіти, науки, досліджень і спорту Словацької Республіки (далі — МО СР) після надання документів про освіту видавав рішення, згідно з яким проводилося порівняння змісту та обсягу освіти в третій країні та приймалося рішення про те, чи визнавати документ про освіту, отриманий в третій країні, рівноцінним документу про освіту, який необхідний для роботи за фахом у галузі охорони здоров'я на території Словаччини. Отже, заявнику потрібно було лише надати документи без необхідності здавати іспити для роботи за фахом.

1.2. Закон №422/2015 Збірки законів «Про визнання документів про освіту та визнання професійних кваліфікацій», чинний з 01.01.2016

Визнання професійної кваліфікації у галузі медицини, отриманої на території третіх країн, здійснюється в два етапи. **На першому етапі** заявник звертається до Міністерства освіти, науки, досліджень і спорту МО СР із заявою **про визнання документа про освіту**. При визнанні документів про освіту розглядається, чи був документ про освіту отриманий у державному закладі, чи відповідає освіта формальним вимогам для порівняння відповідно до вимог, передбачених Постановою Уряду № 296/2010 Збірки законів «Про професійну кваліфікацію для роботи за фахом у галузі охорони здоров'я,

спосіб подальшої освіти медичних працівників, систему спеціалізованих галузей та систему сертифікованої трудової діяльності», іншими словами — чи можна порівняти освіту, отриману в третій країні, за змістом і обсягом з освітою у Словаччині. Якщо так, **МО СР видає рішення, згідно з яким визнає документ про освіту, отриманий у третій країні.**

На другому етапі заявник повинен пройти процедуру визнання професійної кваліфікації. Для визнання професійної кваліфікації необхідно **здати додатковий іспит** у середньому (наприклад, медична сестра із середньою професійною освітою, тобто молодша медична сестра) або вищому навчальному закладі (наприклад, лікарі, фармацевти, медичні сестри з вищою освітою), який має спеціальність, аналогічну спеціальності, отриманій у третій країні.

Додатковий іспит для медичних спеціальностей означає перевірку знань та умінь заявників, які подали заявку про визнання професійної кваліфікації для здійснення регульованих професій в галузі медицини у Словацькій Республіці.

Іспит проводиться **словацькою мовою**, складається з письмової та усної частини і є платним (для лікарів — від 600 до 630 EUR, стоматологів — від 850 до 1020 EUR; розмір оплати визначає вищій/середній навчальний заклад, в якому проводиться іспит). Заявник склав іспит, якщо він отримав понад 70% за письмову та усну частини. Письмова частина спрямована на підтвердження професійних знань з відповідного фаху, а також на підтвердження знань загальнообов'язкових нормативно-правових актів, які регулюють надання медичної допомоги в Словацькій Республіці. До усної частини допускаються лише заявники, які успішно склали письмову частину. Залежно від фаху усна частина додаткового іспиту може складатися також з практичної частини, яка виконується в змодельованих умовах.

Документ про професійну кваліфікацію для роботи за фахом у галузі охорони здоров'я, виданий у третій країні, автоматично визнається рівноцінним документу про професійну кваліфікацію для роботи за фахом у галузі охорони здоров'я, виданому в Словацькій Республіці, на підставі визнаного документа про освіту та успішної здачі додаткового іспиту, проведеного (після визнання документу про освіту) в акредитованому вищому або середньому навчальному закладі.

Додатковий іспит для лікарів і стоматологів зазвичай проводиться двічі на рік в одному з акредитованих вищих навчальних закладів³.

Додатковий іспит для медичних сестер з вищою освітою і молодших медичних сестер зазвичай проводиться чотири рази на рік у Середній медичній школі в Трнаві.

Після визнання документа про професійну кваліфікацію медичний працівник з третьої країни повинен скласти **іспит зі словацької мови**, який організує МО СР. Медичний працівник з третьої країни не повинен підтверджувати знання словацької мови, якщо він успішно склав випускний іспит з державної мови або державний мовний іспит з державної мови.

Після завершення вищезазначеного процесу визнання лікар з третьої країни може працювати у Словаччині тільки як лікар без спеціалізації, тобто неатестований лікар (медична сестра може працювати лише як медична сестра без спеціалізації). Якщо лікар отримав спеціалізацію у відповідній галузі (наприклад, гінекологія, педіатрія, неврологія тощо) на території третьої країни, він може подати заяву про визнання цієї спеціалізації (це також стосується медичної сестри). Рішення про визнання спеціалізації приймає МО СР.

2. Вирішення проблеми дефіциту лікарів у Чеській Республіці – «Проект Україна»

Визнання професійної освіти лікарів, стоматологів та фармацевтів, отриманої в третій країні, у Чеській Республіці регулюється §34, абзац 2 Закону №95/2004 Збірки законів «Про умови отримання та визнання професійної кваліфікації та спеціалізації для роботи за фахом лікаря, стоматолога та фармацевта». «Апробаційний іспит», успішна здача якого є умовою працевлаштування за фахом лікаря, стоматолога, фармацевта в Чеській Республіці, складається з трьох частин: 1) письмова частина – перший тест перевіряє рівень професійних знань, другий перевіряє знання системи охорони здоров'я та основи права щодо надання медичних послуг у Чеській Республіці; 2) практична частина – проходження виробничої практики тривалістю шість місяців під безпосереднім керівництвом компетентного лікаря, стоматолога або фармацевта в акредитованій установі; під час практики заявник повинен

підготувати п'ять тематичних досліджень, екзаменаційна комісія вибере одне з них, яке заявник повинен буде захистити на усному іспиті; 3) усна частина – перевірка рівня професійних знань і захист роботи.

Оскільки здача апробаційного іспиту є надзвичайно складною, Чеська Республіка намагалася вирішити проблему дефіциту робочої сили за допомогою «Проекту Україна»⁴. Це відбувалося наступним чином: у проекті реєструвався медичний заклад з конкретним українським кандидатом, який повинен був мати визнаний документ про освіту. МОЗ Чеської Республіки видавало дозвіл на проходження практики в Чеській Республіці на визначений період⁵, протягом якого медичний працівник з України проходив у медичній установі виробничу практику. Протягом цього періоду він повинен був здати апробаційний іспит і подати заяву про визнання професійної кваліфікації для роботи за фахом.

3. Плановані зміни в Словаччині

Згідно з моделлю Чеської Республіки у Словаччині готується поправка до Закону №578/2004 Збірки законів «Про медичні установи, медичних працівників, спеціалізовані організації у сфері охорони здоров'я та про внесення змін і доповнень до деяких законів», з останніми поправками, на основі якої лікар третьої країни матиме змогу після визнання документа про освіту пройти у Словаччині тимчасове стажування. Протягом стажування лікар буде займатися професійною діяльністю:

а) у трудових відносинах або в подібних трудових відносинах з медичним закладом;

б) під наглядом кваліфікованого лікаря, який має право займатися спеціалізованою професійною діяльністю, який працює в медичній установі з фіксованим тижневим робочим часом. Стажування можна буде проходити лише в одному медичному закладі не більше 12 місяців з дати видачі дозволу МОЗ СР і його не можна буде повторити. Поправку до Закону №578/2004 Збірки законів Парламент до цього часу не затвердив, тому набуття нею чинності можна очікувати не раніше 01.09.2019 або навіть 01.01.2020.

Висновки та пропозиції

Тимчасове стажування лікарів не вирішить проблему дефіциту кваліфікованих медичних

³ Медичний факультет Словацького медичного університету, медичний факультет Університету Коменського в Братиславі, медичний факультет Есенія в м. Мартін при Університеті Коменського, медичний факультет Університету ім. Павла Йозефа Шафарика у м. Кошице.

⁴ URL: https://www.mzcr.cz/dokumenty/informace-k-pilotnimu-projektu-%E2%80%9Ezvlastni-postupy-pro-vysoce-kvalifikovane-zamest_13497_952_3.html

⁵ На даний час дозвіл на проходження виробничої практики видається на 12 місяців.

працівників, оскільки ці «стажери» матимуть змогу перебувати на території Словаччини лише протягом 12 місяців. Якщо протягом цього терміну вони не здадуть додатковий іспит, вони не матимуть змоги працювати на території Словаччини лікарями. Вирішення проблеми дефіциту медичних працівників може забезпечити безкоштовна підготовка з мови та підготовка до додаткового іспиту⁶ для заявників з третіх країн.

Вирішенням дефіциту медичних працівників у Словаччині в майбутньому, безумовно,

є збільшення кількості студентів спеціально-стей загальної медицини, стоматології, медсестринства у вищих навчальних закладах, а також збільшення кількості студентів у середніх медичних навчальних закладах та підвищення привабливості професії лікаря, стоматолога, медичної сестри, молодшої медичної сестри, акушерки в стаціонарному медичному закладі, щоб запобігти відтоку медичного персоналу зі словацьких лікарень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

1. Na Slovensko prisiel za laskou. Vystudovany lekar u nas ale pracovat' nemoze, musi zlozit' prisne skusky. Onoviny.sk. URL: <https://www.noviny.sk/slovensko/410657-na-slovensko-prisiel-za-laskou-vystudovany-lekar-u-nas-ale-pracovat-nemoze-musi-zlozit-prisne-skusky>.
2. Slovensko pripraví pre lekárov z tretích krajín vzdelávacie semináre. Mediweb. URL: <https://mediweb.hnonline.sk/spravy/aktualne/slovensko-pripravi-pre-lekarov-z-tretich-krajin-vzdelavacie-seminare>.
3. Strategia pracovnej mobility cudzincov v Slovenskej republike (-LP/2018/663). Slov-Lex. URL: <https://www.slov-lex.sk/legislativne-procesy/-/SK/LP/2018/663/pripomienky/COO-2145-1000-3-2967689>.
4. Zvláštni postupy pro vysoce kvalifikované zamestnávance z Ukrajiny : Informace k Pilotnímu projektu. Ministerstvo zdravotnictví. URL: https://www.mzcr.cz/dokumenty/informace-k-pilotnimu-projektu-%E2%80%9Ezvláštni-postupy-pro-vysoce-kvalifikovane-zamest_13497_952_3.html.

Сведения об авторах:

Vladimíra Houdek Věhalová — доктор права, адвокат, докторант заочної форми обучения, юридический факультет Университета имени Павла Йозефа Шафарика.
Адрес: 041 80, Srobarova 1014/2, 040 01 Kosice, Словакия.

Статья поступила в редакцию 12.01.2019 г.; принята в печать 20.04.2019 г.

⁶ На даний час триденний підготовчий курс пропонує за 200 євро лише Словацький медичний університет.



EAP Congress and MasterCourse September 19–22, 2019, Porto, Portugal



Dear Colleagues,

After careful preparation, and with a view to «being different» from other paediatric conferences, the EAP Congress and MasterCourse has attained a very special reputation. This, despite the ever-increasing number of conferences in Paediatrics.

The conference will present a one-and-a-half-day workshop entitled MasterCourse in Paediatrics, which is based on most recent publications, promises to be an excellent event.

The MasterCourse will focus on nutrition from birth to adolescent and will take place 19-20 September, 2019.

The scientific chairmen, Prof. Berthold Koletzko and Prof. Jorge Amil Dias have prepared an excellent programme with renowned faculty members. The MasterCourse in Paediatrics will take place in relatively small break-out rooms with only limited seating capacity. I therefore recommend early registration.

The scientific committee of the congress has set up an interesting programme for both senior and junior doctors which covers in depth important clinical subjects.

Once again, we anticipate a significant scientific contribution from junior doctors and encourage them to submit abstracts. Accepted abstracts will be presented as posters or oral presentations with lead authors of these abstracts automatically eligible for sending an application for a travel grant.

Accepted abstracts will be published in the European Journal of Paediatrics and therefore, citable.

I am looking forward to welcoming you to Porto in September which is one of the most beautiful periods of the year. There is no better time to combine knowledge with pleasure!

Adamos Hadjipanayis, MD, President, EAP
More information: <http://www.eapcongress.com>

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый (основной) вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту. Список литературы приводится латиницей. Источники на украинском и русском языках приводятся в том виде, в каком они размещены и регистрируются на английских страницах сайтов журналов. Если источник не имеет аналога названия на английском языке — он приводится в транслитерации. Такое оформление списка литературы необходимо для анализа статьи и ссылок на авторов в международных наукометрических базах данных, повышения индекса цитирования авторов.

Второй вариант повторяет первый, но источники на украинском и русском языках подаются в оригинальной форме. Этот вариант необходим для оформления электронных версий журнала на русской и украинской страницах, цитированности в кириллических наукометрических базах.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

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

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

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия

УДК 616.9-036.11-053.2-08

С.О. Крамарьов, Л.В. Закордонець, В.В. Євтушенко

Використання розчину для оральної регідратації (оральної регідратаційної солі) з додаванням пробіотичного штаму для лікування дітей із гострою інфекційною патологією

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

Doi: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125632

Для цитування: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(1):18-23. doi: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125632

Опубліковано: Актуальна інфектологія, 2018, Том 6, № 1, с. 18-23.

Актуальність. На тлі гострої інфекційної патології у дітей існує ймовірність розвитку дегідратації, для ліквідації якої можливо використовувати розчини для оральної регідратації (оральна регідратаційна сіль — ОРС). При призначенні антибактеріальної терапії в 11–40% дітей спостерігається антибіотик-асоційована діарея (AAD). Для профілактики розвитку AAD рекомендують застосовувати пробіотичні препарати.

Мета: вивчити ефективність та переносимість розчину для оральної регідратації (Регідрон Біо) для підтримання водно-електролітного балансу та запобігання дисбіотичним порушенням у дітей із гострими інфекційними захворюваннями.

Матеріали та методи. Було проведено спостереження за 60 дітьми віком від 3 до 14 років, які перебували на стаціонарному лікуванні на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця й отримували антибактеріальну терапію. Основну групу становили 30 дітей, яким у комплексній терапії призначався розчин ОРС Регідрон Біо. Групу порівняння становили 30 дітей, які отримували стандартну терапію й компенсація втрат рідини яким проводилась традиційними засобами (чай, питна вода тощо).

Результати. Серед симптомів зневоднення найчастіше виявлялись спрага та сухість слизових оболонок, які були присутні в 40–63% хворих при надходженні до стаціонару. Відновлення водно-електролітного балансу за рахунок введення води та основних мінеральних речовин забезпечує швидке зникнення симптомів дегідратації. Діарея на тлі застосування антибактеріальної терапії спостерігалась у 10,0% хворих, додаткове введення пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG запобігало розвитку цього ускладнення.

Висновки. Застосування оральної регідратаційної терапії препаратом ОРС Регідрон Біо є ефективним засобом корекції водно-електролітних порушень при гострих інфекційних захворюваннях у дітей. Наявність у складі ОРС Регідрон Біо пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG дозволяє застосовувати його для профілактики AAD у дітей, які отримують антибіотики при інфекційних діареях.

Ключові слова: дегідратація; антибіотик-асоційована діарея; діти.

Using oral rehydration solution (oral rehydration salt) with the addition of probiotic strain for the treatment of children with acute infectious pathology

S.O. Kramarov, L.V. Zakordonets, V.V. Yevtushenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Dehydration may be present in children with acute infectious pathology, for elimination of which we can use oral rehydration solutions (oral rehydration salts). When antibiotic therapy is prescribed, about 11–40% of children have antibiotic-associated diarrhea (AAD). To prevent the development of AAD, it is recommended to use probiotic drugs.

Purpose of the study: to examine the efficacy and tolerability of the oral rehydration solution (Rehydron Bio) to maintain the water-electrolyte balance and prevent dysbiotic disorders in children with acute infectious diseases.

Materials and methods. The study involved 60 children aged 3 to 14 years old with acute infectious diseases, who underwent in-patient treatment at the clinical basis of the department of children's infectious diseases of Bogomolets NMU and received antibacterial therapy. The main group consisted of 30 children, who received Rehydron Bio as a part of comprehensive therapy. The comparison group included 30 children, who received standard therapy and were compensated for fluid loss by traditional means (tea, drinking water, etc.).

Results. Among dehydration symptoms, the most often ones were the thirst and dryness of the mucous membranes, which were detected in 40–63% of patients during the first day after hospitalization. The restoration of water-electrolyte balance due to the introduction of water and basic mineral substances ensures the rapid disappearance of dehydration symptoms. The AAD was detected in 10.0% of patients in comparison group, the additional introduction of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG prevented the development of this complication.

Conclusions. Oral rehydration with Rehydron Bio is an effective therapy of water-electrolyte disturbances in children with acute infectious diseases. The presence in Rehydron Bio of probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG allows it to be used to prevent AAD in children with acute infectious diseases.

Key words: dehydration; antibiotic-associated diarrhea; children.

Использование раствора для оральной регидратации (оральной регидратационной соли) с добавлением пробиотического штамма для лечения детей с острой инфекционной патологией

С.А. Крамарев, Л.В. Закордонець, В.В. Евтушенко

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Актуальность. На фоне острой инфекционной патологии у детей существует вероятность развития дегидратации, для ликвидации которой можно использовать растворы для оральной регидратации (оральная регидратационная соль — ОРС). При назначении антибактериальной терапии у 11–40% детей наблюдается антибиотик-ассоциированная диарея (AAD). Для профилактики развития AAD рекомендуют применять пробиотические препараты.

Цель: изучить эффективность и переносимость раствора для оральной регидратации (Регидрон Био) для поддержания водно-электролитного баланса и предупреждения дисбиотических нарушений у детей с острыми инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы. Проведено наблюдение за 60 детьми в возрасте от 3 до 14 лет, находившимися на стационарном лечении на клинической базе кафедры детских инфекционных болезней НМУ им. А.А. Богомольца и получавшими антибактериальную терапию. Основную группу составили 30 детей, которым в комплексной терапии назначался раствор ОРС Регидрон Био. Группу сравнения составили 30 детей, получавших стандартную терапию, компенсация потерь жидкости у которых проводилась традиционными средствами (чай, питьевая вода и т.д.).

Результаты. Среди симптомов обезвоживания чаще всего выявлялись жажда и сухость слизистых оболочек, которые наблюдались у 40–63% больных при поступлении в стационар. Восстановление водно-электролитного баланса за счет введения воды и основных минеральных веществ обеспечивает быстрое исчезновение симптомов дегидратации. Диарея на фоне применения антибактериальной терапии наблюдалась у 10,0% больных, дополнительное введение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG предупреждало развитие этого осложнения.

Выводы. Применение оральной регидратационной терапии препаратом ОРС Регидрон Био является эффективным средством коррекции водно-электролитных нарушений при острых инфекционных заболеваниях у детей. Наличие в составе ОРС Регидрон Био пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG позволяет применять его для профилактики ААД у детей, получающих антибиотики для лечения острых инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: дегидратация; антибиотик-ассоциированная диарея; дети.

Вступ

Для лікування дітей із гострою інфекційною патологією часто доводиться застосовувати антибактеріальні препарати. Окрім беззаперечної переваги, антибіотики мають і низку побічних реакцій (алергічних, токсичних), викликають порушення мікробіоценозу тощо. Є дані про зв'язок застосування антибіотиків у дітей раннього віку з розвитком ожиріння [1] та астми [2] в майбутньому. Однією з найчастіших побічних реакцій антибіотикотерапії є антибіотик-асоційована діарея (ААД), що реєструється в 11–40% дітей [3]. ААД — це діарея, що проявляється на тлі вживання антибіотиків або протягом 2 місяців після їх відміни при виключенні інших можливих чинників [4]. Ризик розвитку ААД у дітей вищий, ніж у дорослих [5]. Для профілактики розвитку ААД рекомендують застосовувати пробіотичні препарати. В одному з останніх метааналізів, до якого включили дані 17 рандомізованих досліджень з вивчення ефективності пробіотиків для профілактики ААД у амбулаторних пацієнтів (n=3631), вставлено, що ризик розвитку ААД при вживанні пробіотиків знижувався з 17,7 до 8,0 % [6]. На сьогодні лише два пробіотичні штами мають доведену ефективність та безпечність: *Lactobacillus rhamnosus* LGG і *Saccharomyces boulardii* [3,4,6]. Доведено, що пробіотичні препарати зміцнюють епітеліальний бар'єр, конкурують за місця адгезії з патогенними мікроорганізмами, синтезують антимікробні сполуки, модулюють імунну систему [7,8],

з чим і пов'язують їх ефективність для профілактики розвитку ААД.

Одним із частих проявів гострих інфекційних захворювань є лихоманка. При недостатньому надходженні рідини у хворих із лихоманкою може розвинути дегідратація. Клінічно цей синдром проявляється спрагою, сухістю слизових оболонок, зниженням тургору шкіри, западанням очних яблук, зменшенням частоти сечовипускань, а в тяжких випадках — проявами дегідратаційного шоку [9–11]. Для профілактики та корекції цих ускладнень лікарі часто рекомендують прийом значної кількості рідини під час хвороби [9,10,12]. Проте до цього часу оптимальна кількість рідини та її склад залишаються не визначеними [9,12]. Крім того, відомо, що при інфекційних захворюваннях різної етіології, які супроводжуються лихоманкою, існує ймовірність розвитку синдрому неадекватної продукції антидіуретичного гормону, що в поєднанні з прийомом значної кількості рідини може призводити до гіпонатріємії й водної інтоксикації [9].

Для регідратаційної терапії, зокрема у хворих з гострими кишковими інфекціями, широко використовуються розчини для оральної регідратації (оральна регідратаційна сіль — ОРС) [13]. У табл. 1 поданий хімічний склад одного з таких препаратів — Регідрону Біо.

Ці препарати компенсують втрати не тільки рідини, але й життєво важливих електролітів, таких як натрій, калій, а також глюкози. Їх застосування може бути корисним для відновлення водно-електролітного балансу, запобігання гіпонатріємії та відновлення енергетичного обміну в дітей із лихоманкою на тлі гострої інфекційної патології.

Також до складу Регідрону Біо входять ліофілізовані бактерії *Lactobacillus rhamnosus* GG (1×10^9 КУО), які мають доведену ефективність для профілактики розвитку ААД.

Мета дослідження: вивчення ефективності та переносимості розчину для оральної регідра-

Таблиця 1

Біохімічні показники розчину Регідрон Біо

Показник	Концентрація, ммоль/л
Натрій	60
Хлорид	50
Глюкоза	85
Калій	20
Цитрат	10
Сумарна осмолярність	225

тації (Регідрон Біо) для підтримання водно-електролітного балансу, корекції вуглеводного обміну та запобігання дисбіотичним порушенням у дітей із гострими інфекційними захворюваннями.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: просте контрольоване проспективне постреєстраційне.

До дослідження були залучені діти, які отримували антибактеріальну терапію для лікування гострої інфекційної патології бактеріальної етіології. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця.

Критерії включення в дослідження:

— діти з гострими інфекційними захворюваннями, яким призначається антибактеріальна терапія;

— задокументована аксилярна температура понад 38°C у день госпіталізації;

— вік хворих від 3 до 18 років життя.

Критерії виключення з дослідження:

— стан хворого потребував проведення внутрішньовенної інфузійної терапії;

— інфекційна діарея;

— вживання пробіотичних препаратів на момент госпіталізації;

— тривалість перебування в стаціонарі менше 48 годин;

— наявність супутньої патології ендокринної, серцево-судинної та інших систем, що могли вплинути на результати дослідження;

— призначення діуретичних препаратів чи інших медикаментозних засобів, що впливають на водноелектролітний баланс.

Методом простої рандомізації діти були поділені на дві групи. Основну групу становили 30 дітей, яким у комплексній терапії для підтримання водно-електролітного балансу призначався розчин ОРС (Регідрон Біо). Групу порівняння становили 30 дітей, які отримували

стандартну терапію і компенсація втрат рідини у яких проводилась традиційними засобами (чай, питна вода тощо). Стандартна терапія проводилась згідно з чинними протоколами діагностики й лікування, затвердженими МОЗ України [14]. Добову потребу в рідині розраховували, зважаючи на фізіологічну потребу та компенсацію патологічних втрат рідини, пов'язаних з гіпертермією (додатково 10% рідини на кожен 1°C вище від 37°C) [11]. Об'єм розчину Регідрон Біо розраховували відповідно до інструкції виробника (табл. 2).

Протягом 72 годин від моменту госпіталізації в обох групах щоденно проводилась оцінка клінічних симптомів захворювання: температури, гіперемії слизової ротоглотки. Прояви дегідратації оцінювались за такими клінічними ознаками, як спрага, сухість слизових оболонок, тургор шкіри, западання очних яблук, кількість сечовипускань на добу. Кількість та характер випорожнень оцінювали протягом усього терміну перебування хворих у стаціонарі. Аксилярна температура (середній показник ранішньої та вечірньої планової термометрії), кількість сечовипускань та випорожнень протягом доби реєструвались у вигляді абсолютних показників; здуття живота, сухість слизових оболонок оцінювались у балах: 0 — симптом відсутній; 1 — виражений незначно; 2 — виражений помірно; 3 — значно виражений. Тургор шкіри оцінювався за швидкістю розправлення шкірної складки: 0 — миттєве розправлення; 1 — розправлення до 2 секунд; 2 — понад 2 секунди [15]. Наявність западання очних яблук оцінювалась як 1 бал, відсутність — 0 балів.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичного пакета Statsoft Statistica 6.0. Для порівняння кількісних показників використовували t-тест,

Таблиця 3

Демографічна та нозологічна структура груп хворих

	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=30)	P
Вік, роки			
Медіана	8,08	7,57	0,26
Інтервал	4–14	4,2–12	
Стать, n (%)			
Хлопчики	19 (63,3)	17 (56,7)	0,59
Дівчатка	11 (36,7)	13 (56,7)	
Нозологічна форма, n (%)			
Гострий тонзилофарингіт	16 (53,3)	15 (50,0)	0,69
Інфекційний мононуклеоз	13 (43,3)	15 (50,0)	
Пневмонія	1 (3,3)	0 (0,0)	

Таблиця 2

Добовий об'єм розчину Регідрон Біо

Маса тіла дитини (кг)	Об'єм готового розчину (мл/день)
12	550
14	600
16	620
18	650
20	700
25	750
30	800
40	900
50	1000
70	1200

Таблиця 4
Клінічна симптоматика хворих основної та групи порівняння (M ± SD)

День	Симптом	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=30)
1-й	Температура (°C)	38,9±0,7	39,00±0,65
	Гіперемія слизової оболонки	2,90±0,55	2,80±0,45
	Спрага	0,60±0,49	0,70±0,48
	Сухість слизових оболонок	0,4±0,5	0,50±0,51
	Западання очних яблук	0	0
	Зниження тургору шкіри	0,20±0,41	0,20±0,43
	Здуття живота	0	0
	Частота дефекацій	1,10±0,22	1,00±0,21
	Кількість сечовипускань за добу	5,4±0,9	5,30±0,92
2-й	Температура (°C)	38,10±0,67	37,90±0,63
	Гіперемія слизової оболонки	2,20±0,45	2,30±0,53
	Спрага	0,30±0,45	0,40±0,49
	Сухість слизових оболонок	0	0
	Западання очних яблук	0	0
	Зниження тургору шкіри	0	0
	Здуття живота	0	0
	Частота дефекацій	0,83±0,33	0,87±0,26
	Кількість сечовипускань за добу	5,7±0,8	5,60±0,72
3-й	Температура (°C)	37,70±0,37	37,80±0,38
	Гіперемія слизової оболонки	1,70±0,49	1,90±0,47
	Спрага	0	0
	Сухість слизових оболонок	0	0
	Западання очних яблук	0	0
	Зниження тургору шкіри	0	0
	Здуття живота	0	0
	Частота дефекацій	0,89±0,23	1,30±0,42
	Кількість сечовипускань за добу	5,90±0,74	5,80±0,68

для порядкових та дискретних — тест хі-квадрат, точний критерій Фішера.

Результати

У дослідження було включено 60 дітей. Основні демографічні показники та нозологічна структура пацієнтів обох груп дослідження наведені в табл. 3.

Суттєвої різниці за віковою та статеву структурую між основною групою та групою порівняння не було ($p > 0,05$). В обох групах переважну більшість становили діти дошкільного віку (75% в основній групі та 80% у групі порівняння). Більшість пацієнтів, як в основній групі, так і в групі порівняння, — хлопчики.

За основними діагнозами пацієнти розподілялись так: у більшості хворих було діагностовано гострий лакунарний тонзилофарингіт (43,3% в основній і 50,0% у групі порівняння), інфекційний мононуклеоз (53,3 і 50,0% відповідно), пневмонія — в одного хворого (3,3%) в

основній групі. Захворювання в усіх дітей супроводжувалось лихоманкою.

Клінічна симптоматика хворих подана в табл. 4.

У всіх хворих на момент надходження спостерігалось підвищення температури тіла. Середній показник в основній групі становив 38,9°C, у групі порівняння — 39,0°C. На другий день спостереження в основній групі підвищена температура тіла ($>37,0^\circ\text{C}$) відмічалась у 21 (70,0%) хворого, у групі порівняння — у 20 (66,7%). На третій день у більшості пацієнтів основної групи (20/66,7%) та групи порівняння (19/63,3%) температура тіла не перевищувала норму. Різниця між групами за цим показником була невірогідною ($p > 0,05$).

Гіперемія слизової оболонки глотки відмічалась у всіх пацієнтів протягом усього терміну спостереження. На тлі лікування гіперемія слизової ротоглотки поступово зменшувалась: з 2,9 до 1,7 бала в основній групі та з 2,8 до 1,9 бала в групі порівняння. Вірогідної різниці між групами за виразністю цього симптому не було виявлено ($p > 0,05$).

Серед симптомів зневоднення найчастіше виявлялись спрага та сухість слизових оболонок. Спрага була виражена в перший день у 15 (50,0 %) хворих основної групи та 16 (63,3%) хворих групи порівняння. На другий день вона спостерігалась у 4 (13,3%) та 7 (23,3%) дітей відповідно ($p < 0,21$). Обстеження протягом третього дня не виявило цього симптому в жодного хворого. У день надходження сухість слизових оболонок спостерігалась у 12 (40,0%) хворих основної групи та 15 (50,0%) дітей групи порівняння. З другого дня спостереження цей симптом в жодного хворого не виявлявся. Знижений тургор шкіри в перший день дослідження відмічався у 6 (20,0%) пацієнтів основної та 7 (23,3%) дітей групи порівняння ($p = 0,38$). В усіх випадках виразність симптому була незначною. Вже з другої доби спостереження в усіх хворих тургор шкіри нормалізувався. Середня частота сечовипускання у день надходження дорівнювала 5,4 разу на добу в основній групі та 5,3 разу — у групі порівняння. Зменшення кількості сечовипускань в основній групі відмічалось у 11 (36,7%) дітей, у групі порівняння — у 12 (40,0%) пацієнтів. Зростання цього показника відзначалося протягом наступних днів спостереження, суттєвих відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$). Нами не виявлено суттєвої залежності між респіраторними сим-

птомами, проявами дегідратації та лихоманкою (рангова кореляція Спірмена, $p > 0,05$).

Діарея у дітей основної групи не спостерігалась, але була присутня у 3 (10,0%) дітей контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому кількість дефекацій збільшувалась до 3 разів на добу, виявлялись домішки слизу та зелені. При розвитку діареї болі, здуття живота дітей не турбували, загальний стан пацієнтів не погіршувався. При бактеріологічному дослідженні калу у цих дітей патогенна флора не виявлялась. В усіх випадках діареї проводилась корекція дієти, призначались ентеросорбенти. Нормалізація випорожнень в усіх пацієнтів відбувалась протягом 3–4 днів.

Усі пацієнти, які перебували під спостереженням, були виписані зі стаціонару з одужанням. Ускладнень та небажаних реакцій під час проведення регідратаційної терапії не відмічалося.

Обговорення

Результати нашого дослідження свідчать, що у половини хворих із гострими інфекційними захворюваннями, які надходять до стаціонару, спостерігаються прояви дегідратації. Головними чинниками зневоднення при інфекційних захворюваннях, що не супроводжуються патологічними втратами рідини через блювання та пронос, прийнято вважати перспіраційні втрати та зменшення надходження рідини з питтям та їжею внаслідок зниження апетиту [9–12].

Дегідратація на тлі гострих інфекційних захворювань обтяжує перебіг захворювання й потребує швидкої корекції. Відновлення водно-електролітного балансу можливе за рахунок введення води та основних мінеральних речовин. З огляду на те, що у багатьох дітей у гострому періоді захворювання апетит знижений чи порушена толерантність до харчових продуктів, основним джерелом води, електролітів та глюкози можуть бути збалансовані за складом водяні розчини, зокрема ОРС.

У нашому дослідженні адекватний пероральний прийом рідини в усіх хворих забезпечив швидку нормалізацію симптомів дегідратації, однак статистичний аналіз не виявив суттєвих переваг ОРС перед звичайними питними розчинами у ліквідації симптомів дегідратації.

Діарея на тлі застосування антибактеріальної терапії спостерігалась у 10,0% хворих, додаткове введення пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG запобігало розвитку цього ускладнення. Отримані нами дані збігаються з даними літератури [3,4]. У метааналізі 5 рандомізованих досліджень було встановлено, що LGG знижували ризик розвитку ААД у дітей з 23,0 до 9,6% [4]. А в метааналізі 3 рандомізованих досліджень з вивчення ефективності пробіотиків для профілактики розвитку нозокоміальної діареї у дітей з'ясували, що саме LGG знижували частоту нозокоміальної діареї з 13,9 до 5,2% (2 рандомізовані контрольовані дослідження, $n = 1823$; RR 0,35; 95% CI 0,19–0,65) [16]. Нозокоміальна інфекція — це інфекція, що розвивається після 48 годин перебування в стаціонарі. У дітей найчастіше нозокоміальна інфекція проявляється ураженням шлунково-кишкового та респіраторного трактів [17]. Частота нозокоміальної інфекції серед дітей у країнах, що розвиваються, коливається від 5 до 44% [18]. Як нозокоміальна інфекція, так і ААД збільшують вартість лікування, тривалість знаходження в стаціонарі, погіршують результати лікування [18]. Ефективної стратегії зі зниження частоти нозокоміальної інфекції досі немає. Тому позитивні вірогідні результати від застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG дозволяють рекомендувати цей пробіотичний штам як для профілактики нозокоміальної інфекції, так і для профілактики ААД у дітей, особливо дітям раннього віку, з випадками ААД в анамнезі та при госпіталізації в стаціонар [19].

Висновки

1. Синдром дегідратації часто ускладнює перебіг гострих інфекційних захворювань у дітей.
2. Застосування оральної регідратаційної терапії препаратом ОРС Регідрон Біо є ефективним засобом корекції водно-електролітних порушень при гострих інфекційних захворюваннях у дітей.
3. Наявність у складі ОРС Регідрон Біо пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG дозволяє застосовувати його для профілактики ААД у дітей, які отримують антибіотики для лікування гострих інфекційних захворювань.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

REFERENCES

- Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *J Pediatr*. 2016 Sep;176:105–113.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.015.
- Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, et al. Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151705. doi: 10.1371/journal.pone.0151705.
- Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the Prevention of Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea. *Explore (NY)*. 2016;12(6):463–466. doi: 10.1016/j.explore.2016.08.015.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- Cameron D, Hock QS, Kadim M, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol*. 2017;23(45):7952–7964. doi: 10.3748/wjg.v23.i45.7952.
- Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4). pii E21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
- Matsubara VH, Wang Y, Bandara HM, Mayer MP, Samaranayake LP. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(14):6415–26. doi: 10.1007/s00253-016-7527-3.
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. *Nutrients*. 2018 Jan 5;10(1). pii: E42. doi: 10.3390/nu10010042.
- Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections (Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;(2):CD004419. doi: 10.1002/14651858.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Feverish illness in children assessment and initial management in children younger than 5 years*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013. PMID: 25340238.
- World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first referral level in developing countries*. WHO; 2000. 162 p.
- Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB. «Drink plenty of fluids»: a systematic review of evidence for this recommendation in acute respiratory infections. *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):499–500. doi: 10.1136/bmj.38028.627593.BE.
- WHO. Oral rehydration Salts (ORS). UNICEF/WHO; 2002. 6 p.
- Ministry of Health of Ukraine. Order No 354 dated July 9, 2004. *Protocols of diagnosis and treatment of infectious diseases in children*. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040709_354.html. Accessed: July 31, 2004. (in Ukrainian).
- Koefman A. *Pediatrics Dehydration*. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/801012-overview>. Updated: Nov 15, 2017.
- Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, et al. Probiotics for the Prevention of Nosocomial Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):3–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001637.
- World Health Organization. *Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide*. Geneva: World Health Organization; 2011. 40 p.
- Hojsak I, Abdovi? S, Szajewska H, Milosevi? M, Krznari? Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections*. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1171–7. doi: 10.1542/peds.2009–2568.
- Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17788–95. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17788.

Отримано 20.02.2018

Для кореспонденції: Крамаров Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: skramarev@ukr.net
For correspondence: Sergiy Kramarov, MD, PhD, Chief of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net

XIII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»



Вельмишановний(а)

Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика запрошують Вас взяти участь у роботі XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», який відбудеться 9-11 жовтня 2018 року в м. Києві в Конгрес-холі «Президент-готелю».

Відкриття конгресу 9 жовтня 2018 р. о 10.00 годині у Конгрес-холі «Президент Готелю» (вул. Госпітальна, 12).
 Реєстрація учасників: 9 жовтня 2018 р. з 8.00 у фойє Конгрес-холу «Президент Готелю» (вул. Госпітальна, 12).
 Проїзд: станція метро «Палац спорту».

Учасники конгресу мають змогу отримати сертифікат для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії та зарахувати встановлену кількість балів відповідно до «Шкали значень різних видів діяльності лікарів (провізорів) у період між передатестаційними циклами» (Наказ МОЗ від 07.07.2009 р. №484, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 27.07.2009, №693/16709).

Телефони для довідок: +38 050 387-22-83; 044 401-81-33

E-mail: info@pcongress.org.ua

Сайт: www.pcongress.org.ua

РЕГИДРОН® БІО



Засіб для оральної регідратації (ОРТ), що поєднує ефекти гіпоосмолярного глюкозо-солевого розчину та властивості лактобактерій LGG, посилені дією пребіотика.



Ефективне швидке фізіологічне відновлення водно-електролітного балансу (зневоднення легкого й помірного ступеня) та мікрофлори кишечника при:

- Антибіотикоасоційована діарея¹
- Вірусна, в тому числі ротавірусна діарея²
- Порушення мікрофлори кишечника³
- Гостра респіраторна інфекція²

ORION

www.orionpharma.com.ua

Виробник: «Ес.Ай.Ай.Ті срл», Італія, «S.I.I.T srl», Via Ariosto 50/60-20090 Trezzano SUL Naviglio (MI), Italia для Оріон Корпорейшн, Фінляндія. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/70052 від 18.11.2014

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua

Література:

1. Використання розчину для оральної регідратації (оральної регідратаційної солі) з додаванням пребіотичного штаму для лікування дітей із гострою інфекційною патологією. Крамарьов С.О., Закардонць Л.В., Євшаненко В.В. «Актуальна інфектологія» Том 6, № 1, 2018. С. 18-23.
2. Застосування розчинів для оральної регідратації у дітей. Методичні рекомендації. Современная педиатрия 2(98)/2019. С. 65-74.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕГИДРОН® БИО

УДК 616-07A616-08+616.24+616.95+575.1

О.Л. Цимбаліста¹, Н.Я. Митник²

Актуальні проблеми діагностики і лікування окремих спадкових захворювань легень у дітей (лекція)

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):74-80; doi 10.15574/SP.2019.99.74

У статті висвітлено сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку, патоморфологію альвеолярного протеїнозу та альвеолярного мікролітіазу — одних з найбільш важких спадкових захворювань легень.

Актуальність проблеми зумовлена складністю діагностики, відсутністю ефективних методів патогенетичної терапії та високою летальністю. Уточнено вік манифестації альвеолярного протеїнозу та альвеолярного мікролітіазу. Обом захворюванням притаманна відсутність патогномічних клінічних симптомів: у клінічній картині домінують симптоми легеневої, надалі — серцевої недостатності.

При альвеолярному протеїнозі короткотривалий терапевтичний ефект зумовлюють бронхоальвеолярний лаваж, гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор, посиндромна терапія; порівняно ефективною є трансплантація легень. При альвеолярному мікролітіазі проводяться тільки симптоматична терапія та, в окремих випадках, трансплантація легень.

Ключові слова: альвеолярний протеїноз, альвеолярний мікролітіаз, діагностика, терапія.

Relevant problems of diagnosis and treatment of certain hereditary lung diseases in children (lecture)

O.L. Tsimbalista¹, N.Ya. Mytnyk²

¹State higher educational institution ВНЗ «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine

²Ivano-Frankivsk Oblast Children's Clinical Hospital, Ukraine

The article highlights contemporary views on the pathogenetic mechanisms of development, pathomorphology of alveolar proteinosis and alveolar microlithiasis: two of the most severe hereditary pulmonary diseases.

The relevance of the problem is due to the complexity of diagnosis, the lack of effective methods of pathogenetic therapy and high mortality rate. The age of alveolar proteinosis and alveolar microlithiasis manifestation is determined. Both diseases are characterized by the absence of pathognomonic clinical symptoms: the symptoms of pulmonary failure and further heart failure dominate in the clinical picture.

With alveolar proteinosis, a short-term therapeutic effect is determined by bronchoalveolar lavage, granulocyte-colony stimulating factor, posyndromic therapy; lung transplantation is relatively effective. In alveolar microlithiasis, only symptomatic therapy and, in some cases, lung transplantation is performed.

Key words: alveolar proteinosis, alveolar microlithiasis, diagnostics, therapy.

Актуальные проблемы диагностики и лечения отдельных наследственных заболеваний легких у детей (лекция)

О.Л. Цимбаліста¹, Н.Я. Митник²

¹ГВУЗУ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

В статье представлены современные взгляды на патогенетические механизмы развития, патоморфологию альвеолярного протеиноза и альвеолярного микролитиаза — одних из наиболее тяжелых наследственных заболеваний легких.

Актуальность проблемы обусловлена сложностью диагностики, отсутствием эффективных методов патогенетической терапии и высокой летальностью. Уточнен возраст манифестации альвеолярного протеиноза и альвеолярного микролитиаза. Обои заболеваниям свойственно отсутствие патогномических клинических симптомов: в клинической картине доминируют симптомы легочной, далее — сердечной недостаточности. При альвеолярном протеинозе кратковременный терапевтический эффект обусловлен бронхоальвеолярным лаважом, гранулоцитарно-колонієстимулюючим фактором, синдромальною терапією; порівняно ефективною є трансплантація легких. При альвеолярному мікролітіазі проводиться тільки симптоматична терапія і, в окремих випадках, трансплантація легких.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, диагностика, терапия.

Актуальність проблеми спадкової патології легень визначається складністю діагностики, відсутністю ефективних методів патогенетичної терапії та високою летальністю. Серед спадкових захворювань легень особливої уваги заслуговують альвеолярний протеїноз та альвеолярний мікролітіаз.

Альвеолярний протеїноз легень (J 84.0) — захворювання, яке характеризується нагромадженням в альвеолах сурфактант-подібної ліпопротеїнової речовини у результаті зниженого кліренсу складових сурфактанту альвеолярними макрофагами (АМ) та альвеолоцитами II типу. Вперше захворювання описали

S. Rosen і В. Castleman у 1958 році. Поширеність альвеолярного протеїнозу становить 3,7 на 1 млн населення.

Виділяють три форми захворювання: спадкову, автоімунну і вторинну. У більшості випадків (90%) спостерігається автоімунна форма захворювання.

Альвеолярний протеїноз у дітей зустрічається надзвичайно рідко. Етіологія, патогенетичні механізми розвитку вивчені недостатньо. На даний час існує гіпотеза про генетично детерміновані порушення обміну, які реалізуються при дії різних факторів, зокрема інфекції. Термін «спадковий легеневий альвео-

лярний протейноз» об'єднує гетерогенну групу захворювань, які зумовлені мутацією генів, що кодують білки сурфактанта.

Первинна (спадкова) недостатність сурфактанта зустрічається казуїтично рідко (1:5 млн новонароджених). В основі розвитку захворювання є:

- порушення екзокринної функції альвеолоцитів II типу — гіперпродукція сурфактанту, який не має поверхнево-активних властивостей;
- у просвіті альвеол нагромаджуються білки (альбуміни, імуноглобуліни, фосфоліпіди, можливо, із плазми крові), ліпіди, а тому більш коректним є термін «альвеолярний ліпопротейноз»;
- недостатність альвеолярного кліренсу сурфактанта в результаті зниження функціональної активності альвеолярних макрофагів (АМ: дефекти фагоцитозу, міграції і фаголізосомної функції), лімфатичної системи, мукоциліарного кліренсу.

Спадкова форма альвеолярного протейнозу зумовлена мутаціями генів, які кодують структуру білків сурфактанта В і С або β_c — ланцюга рецептора для гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора (GM-CSF). Останній бере участь у кліренсі білків сурфактанту.

Надмірне нагромадження сурфактантоподібних речовин в альвеолах може виникати при дисбалансі метаболізму фосфоліпідів: порушення їх катаболізму у поєднанні з надмірною продукцією сурфактанту альвеолоцитами II типу. Катаболізм сурфактанту значною мірою забезпечують АМ. Цей процес регулюють GM-CSF та інші цитокіни. При порушенні регуляції GM-CSF не взаємодіє з клітинним рецептором, у результаті чого клітини-мішені не отримують сигнал для розщеплення сурфактанту. Останнє призводить до надмірного нагромадження сурфактанту в альвеолах та зменшення поверхні газообміну.

Дефекти фагоцитозу, міграції і фаголізосомальної функції АМ призводять до зниження кліренсу сурфактанту. Нагромадження останнього нейтралізує функцію АМ, що надалі ще більше пригнічує кліренс сурфактанту.

Клініка. У вчасно народжених немовлят спостерігається клініка RDS-синдрому. Описано випадок альвеолярного протейнозу у новонароджених перших днів життя з клінікою RDS-синдрому, батьки яких були близькими родичами. Частіше перші симптоми захворю-

вання з'являються у другому півріччі життя: задишка, кашель, часто нападоподібний (сухий або малопродуктивний). Наростає ціаноз, гіпоксемія, діти втрачають у масі тіла. Одночасно може розвиватись атрофія виличкової залози з розвитком вторинного імунодефіцитного стану. Формується синдром «барабаних паличок». Гарячка спостерігається рідко. Фізикальні зміни у легенях дуже незначні і непатогномонічні: ослаблене дихання, крепітація, вологі хрипи. Поступово в клінічній картині домінують симптоми серцево-легеневої недостатності. Перебіг захворювання прогредієнтний, діти можуть жити 1–2 роки від початку перших симптомів захворювання.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки зміни в легенях інформативні, але не патогномонічні: частіше наявні симетричні білатеральні інфільтрати з локалізацією як у верхніх, так і в нижніх частках, які зливаються з кореннями легень. Крім цього можуть бути дрібні, щільні вогнищеві тіні та інтерстиційні зміни. Характер змін у легенях уточнюється при комп'ютерній томографії. Описана рентгеносеміотика альвеолярного протейнозу може бути при інших захворюваннях, тому діагноз верифікується тільки при гістологічному дослідженні біоптату легень («золотий стандарт» діагностики).

Бронхоскопія: трахеобронхіальний секрет мутний, білуватий, при відстоюванні випадає осад білого кольору. Секрет містить велику кількість фосфоліпідних сполук. При цитологічному дослідженні осаду виявляється АМ у 2–3 рази більше, ніж звичайно.

Лабораторні дослідження: гемограма, біохімічні, імунологічні показники в межах нормальних величин. У більшості хворих підвищений вміст сироваткової лактатдегідрогенази. Ступінь гіпоксемії залежить від важкості захворювання.

Ускладнення: приєднання бактеріальної, грибкової інфекції; розвиток легеневої гіпертензії і недостатності правих відділів серця; туберкульоз рідко ускладнює перебіг альвеолярного протейнозу.

Формулювання діагнозу. Альвеолярний протейноз, гострий перебіг. Дихальна недостатність (ДН, ступінь). Недостатність кровообігу (характер, ступінь).

Лікування. Єдиним ефективним методом лікування є бронхоальвеолярний лаваж (легеневий діаліз) з використанням стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію у поєднанні

з ферментами (ацетилцистеїном, стрептокіназою), амброксолу гідрохлоридом, гепарином і наступним введенням сурфактанту. Частота бронхоальвеолярного лаважу визначається для кожного хворого окремо. При цьому можуть розвиватись ускладнення: наростання ДН, аспіраційна пневмонія, пневмоторакс, набряк легень. При альвеолярному протеїнозі протипоказаними є антибіотики, глюкокортикостероїди у зв'язку з відсутністю ефекту від їх використання, а також вони можуть бути причиною нагромадження патологічного сурфактанту в альвеолах. Із другої половини 90-х років успішно використовується трансплантація легень у немовлят. *Профілактики захворювання немає.*

Автоімунна форма легеневого альвеолярного протеїнозу легень становить більшість форм захворювання, однак дуже рідко: за даними В.К. Гаврисяка (2012), в країнах Європи 0,2 на 1 млн населення, в Україні – 0,3 на 1 млн населення. Хворіють переважно люди середнього віку (20–50 років), частіше чоловіки, ніж жінки (3:1).

При автоімунному механізмі розвитку виявляються нейтралізувальні поліклональні аутоантитіла підкласу IgG₂ до GM-CSF у сироватці крові і у бронхоальвеолярній лаважній рідині.

Клініка. Тривалий час захворювання може перебігати безсимптомно, інколи його виявляють при профілактичній флюорографії. Патогномічних симптомів автоімунна форма захворювання і у дорослих, і у дітей, не має. З часу появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу минає приблизно 3–4 роки. Основним клінічним симптомом є повільно прогресуюча задишка, яка може супроводжуватись сухим або малопродуктивним кашлем, субфебрильною температурою тіла, болями в грудях, підвищеною втомлюваністю, схудненням.

Захворювання має хронічний перебіг, хоча описані випадки гострого перебігу. Приєднання бактеріальної, грибкової суперінфекції характеризується погіршенням загального стану, наростанням симптомів ДН, ціанозом, кровохарканням. По мірі прогресування альвеолярного протеїнозу прогресує ДН, ціаноз, формується симптом «барабаних паличок», розвивається легенева гіпертензія і недостатність правих відділів серця. Описано поєднання мікоплазмової пневмонії у дитини 12 років з автоімунною формою захворювання.

Діагностика. Враховуючи відсутність патогномічних клініко-рентгенологічних симпто-

мів, хворі тривалий час безуспішно лікуються від «двобічної пневмонії». Перкуторно визначається укорочення в проекції найбільш виразного патологічного процесу, аускультативно – ослаблене, везикулярне дихання, крепітація. Під час рентгенологічного дослідження виявляються симетричні в обох легенях дрібні вогнищеві тіні, схильні до злиття, з переважною локалізацією у середніх і нижніх легеневицях; асиметричні або однобічні зміни в легенях зустрічаються рідко (15–20%), характерним є симптом «бруківки». При комп'ютерній томографії виявляються симптом «матового скла», дрібні вогнищеві тіні.

При бронхоскопії слизова нижніх дихальних шляхів без видимих патологічних змін. Рідина бронхоальвеолярного лаважу, як у дітей, так і у дорослих, є оліїстою, непрозорою, молочно-білою, інколи жовтяничною, при відстоюванні утворюється білий осад. У рідині підвищений (до 100 разів) вміст білка, в осаді АМ і фаголізоми містять еозинофільні включення.

Лабораторні дослідження також є неінформативними (гемограма, біохімічні, імунологічні показники). У сироватці крові підвищений вміст лактатдегідрогенази. У лаважній рідині, як і у сироватці крові, виявляють антитіла до GM-CSF. Порушення в системі зовнішнього дихання: прогресуюче наростання рестриктивних порушень за даними спірометрії, зниження вентиляційно-перфузійних процесів (зниження дифузійної здатності легень). Паралельно наростає гіпоксемія.

Враховуючи неспецифічність описаних діагностичних методик, для верифікації діагнозу проводять відкриту біопсію легеневої тканини з наступним її гістологічним дослідженням.

Отже, діагностика альвеолярного протеїнозу ґрунтується на результатах комп'ютерної томографії органів грудної клітки, дослідженні змиву при бронхоальвеолярному лаважі і гістологічному дослідженні тканини легень. Також визначаємо антитіла до GM-CSF. Крім того, останніми роками використовується відносно нова технологія у респіраторній медицині – конфокальна лазерна ендомікроскопія (альвеолоскопія), яка дає можливість у режимі реального часу мінімально інвазивно візуалізувати інтраацинарні структури шляхом введення міні-зонда через робочий канал ендоскопа. У хворих виявляються яскраво флюоресцюючі комплекси гранульованого ліпопротеїнового матеріалу не тільки в альвеолах, але й у дистальних бронхах. Максимальна кількість ліпо-

протеїнового матеріалу знаходиться в тих ділянках легень, де виявляють характерні симптоми при комп'ютерній томографії, однак він може виявлятися і в решті ділянок легень (де не виявлено змін при комп'ютерній томографії), що вказує на дифузний характер ураження легень при альвеолярному протеїнозі.

Лікування. Бронхоальвеолярний лаваж, кількість процедур та інтервал між ними визначаються індивідуально для кожного пацієнта. Бронхоальвеолярний лаваж проводять теплим стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію (як і у дітей).

Замісна терапія: парентеральне та інгаляційне введення рекомбінантного GM-CSF. Знижує концентрацію антитіл до GM-CSF ритуксимаб (комплекс моноклональних антитіл до CD20 антигену В-лімфоцитів), що зумовлює позитивний ефект лікування у більшості хворих. Замісна терапія GM-CSF і лікування ритуксимабом певною мірою є альтернативою лаважу легень і використовується за відсутності ефекту від бронхоальвеолярного лаважу або за наявності протипоказань до нього.

Є окремі повідомлення про трансплантацію стовбурових клітин у хворих на альвеолярний протеїноз. Перебіг захворювання у дорослих більш сприятливий, ніж у дітей: п'ятирічна виживаність становить 75–100%, спонтанні ремісії — 10–30% випадків. Летальні випадки зумовлені прогресуванням серцево-легеневої недостатності, супутньою бактеріальною та грибковою інфекцією. Прогноз ускладнюють пізня діагностика, тривале неефективне лікування антибіотиками, глюкокортикостероїдами.

Вторинний альвеолярний протеїноз розвивається у реципієнтів легеневого трансплантату, при різних інфекціях (туберкульоз, ВІЛ-інфекція, пневмоцистна, вірусна) грибкових ураженнях (*Nocardia*, *Cryptococcus*). У таких хворих етіотропна терапія в окремих випадках призводить до деякого регресу клініко-рентгенологічних проявів альвеолярного протеїнозу.

Альвеолярний протеїноз спостерігається при різних злоякісних пухлинах, захворюваннях системи крові (мієло-, лімфолейкемії), множинній мієломі, тромбоцитопенічній пурпурі.

Вторинний альвеолярний протеїноз може розвинути при впливі озону, двоокису азоту, інгаляціях токсичних речовин (при виробництві пластмас), неорганічного пилу (зокрема підприємства з використанням азбесту).

Лікування вторинного альвеолярного протеїнозу полягає у терапії основного захворювання. При позитивних результатах поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань значно зменшуються зміни в легенях за результатами рентгенологічних досліджень.

Легеневий альвеолярний мікролітіаз (J 84.0) — спадково детерміноване захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування з повною пенетрантністю. Захворювання зумовлено мутацією гена SLC34A2, який кодує переносника фосфату натрію типу Пв. Мутація розташована у ділянці 4p.15.31-p15.2. Вперше захворювання описав F. Harbitz у 1918 р., назву запропонував В. Pung у 1933 році.

Легеневий альвеолярний мікролітіаз характеризується утворенням в альвеолах легень дрібних конкрементів. Причина утворення конкрементів на даний час остаточно не з'ясована. Крім генетично зумовлених порушень обміну фосфатів в організмі, вроджених дефектів продукції альвеолярної рідини, має місце порушення обміну вугільної кислоти, яка створює локальний алкалоз і сприяє преципітації мікро- і макроелементів. Паралельно має місце продукція патологічного сурфактанту, порушення метаболізму мукопротеїнів та їх надмірне нагромадження в альвеолах з наступним відкладанням у них мінеральних солей (вуглекислого кальцію, тіофосфату, домішок заліза і магнію). Конкременти локалізуються вздовж бронхів, судин і субплеврально у легеневій тканині. Прогресування процесу в легенях призводить до лімфоплазмоцитної інфільтрації, розвитку фіброзу в міжальвеолярних перегородках, альвеолярно-капілярного блока, а на пізніх стадіях легень набирає кам'янистої щільності. У результаті знижується еластичність легень за рахунок переважно вентиляційно-перфузійних порушень. Пневмофіброз зумовлює розвиток легеневої гіпертензії, прогресування серцево-легеневої недостатності.

Легеневий альвеолярний мікролітіаз є досить рідкісним захворюванням і зустрічається у всіх вікових групах людей. На даний час зареєстровано понад 1000 випадків захворювання. Більшість пацієнтів були з країн Азії (Туреччини, Китаю, Японії, Індії), рідше — з Європи (Італії) і західного континенту (США).

Маніфестація захворювання має три вікові періоди: дитячий (перша декада життя), підлітковий (друга декада життя) і у зрілому віці (третья декада життя). Вік маніфестації захо-

рювання залежить від швидкості утворення мікролітів в альвеолах. Захворювання спостерігається у дітей усіх вікових груп, у т.ч. у передчасно народжених, дітей раннього віку. Підтвердженням спадкової природи є випадки захворювання у дітей від родинного шлюбу, описані родинні епізоди, а також поєднання легеневого альвеолярного мікролітіазу з різними уродженими вадами розвитку.

Клініка. У дітей клінічних проявів захворювання тривалий час може не бути, і воно частіше діагностується випадково під час рентгенологічного дослідження. Дівчатка і хлопчики хворіють з однаковою частотою, серед дорослих переважають чоловіки (до 70%). Клінічні прояви з'являються у 6–12 років, переважно у підлітковому віці. Найпершим симптомом захворювання у всіх пацієнтів є задишка (спочатку при фізичному навантаженні, надалі і в спокої). Швидкість прогресування ДН зростає залежно від темпів утворення мікролітів в альвеолах і розвитку пневмофіброзу. Надалі з'являються сухий кашель, болі в грудях, періодичні кровохаркання. Серйозним ускладненням є пневмоторакс. Поступово стан хворих визначається симптомами легеневої гіпертензії, серцево-легеневої недостатності. Захворювання триває роками, іноді десятки років, хоча описані випадки гострого перебігу (впродовж року прогресують усі симптоми з декомпенсацією серцево-легеневої недостатності). У результаті шунто-дифузійних порушень змінюється газовий склад крові (гіпоксемія, гіперкапнія), хронічна наростаюча гіпоксія тканин. Поступово прогресує дифузний ціаноз шкіри і слизових. Дифузний пневмофіброз призводить до розвитку легеневої гіпертензії, недостатності правих, а надалі — і лівих відділів серця. Фатальним для пацієнтів є приєднання інфекцій (вірусних, бактеріальних, внутрішньоклітинних, туберкульозу), грибкових ускладнень. Тому симптоми серцево-легеневої недостатності інколи неправильно розцінюються як прояв чи ускладнення бактеріальної інфекції.

Паралельно з ураженням мікроліти також можуть відкладатись на листках плеври, перикарда, клапанах міокарда, на діафрагмі, у щитоподібній залозі, печінці, підшлунковій залозі, нирках тощо. При ураженні нирок розвивається нефрокальциноз, нефролітіаз. Відкладання мікролітів у жовчовивідних шляхах призводить до утворення жовчнокам'яної хво-

роби. Описано асоціації мікролітіазу легень з утворенням кальцинатів у яечках із наступною їх атрофією, розвитком обструктивної азо-спермії, пухлин.

Діагностика. Патогномонічних клінічних симптомів легеневого альвеолярного мікролітіазу немає. Лабораторні показники активності запалення, імунітету знаходяться у межах нормальних величин. Вміст кальцію, фосфору, натрію у сироватці крові не змінюється.

Рентгенографія легень: множинні вогнищеві тіні різних розмірів з чіткими контурами, інтенсивні мікроліти симетрично в обох легенях локалізовані в середніх і нижніх легеневих полях і створюють картину «снігової або піщаної бурі». У результаті легень на рентгенограмі білого кольору. Доволі часто виявляють кальцинати уздовж контурів серця, діафрагми, грудної клітки в результаті субплеврального нагромадження кальцинатів. Тут можуть бути і тонкостінні субплевральні кісти. При комп'ютерній томограмі виявляються найбільші зміни у задньонижніх відділах легень, великі скупчення макролітів є субплевральні і по ходу бронхолегеневих пучків. Лімфатичні вузли середостіння є інтактними.

Бронхоскопія: патологічних змін слизової нижніх дихальних шляхів немає. Дуже рідко у рідині бронхоальвеолярного лаважу виявляються мікроліти, оскільки їх розміри є більшими, ніж просвіт бронхіол.

Функція зовнішнього дихання: рестриктивні, а надалі — обструктивні порушення; зниження вентиляційно-перфузійних процесів (зниження дифузійної здатності легень).

Крім рентгенологічного дослідження діагностичне значення має *відкрита біопсія легень*:

- в альвеолах і бронхіолах виявляють дрібні кам'янисті конкременти, які мають концентричну пошарову структуру;
- в епітелії бронхіол виявляється надмір глікогену;
- за хімічним складом мікролітів переважає кальцій (майже 90% — фосфат кальцію, до 10% — карбонат кальцію) і фосфор, також є домішки натрію, калію, міді, цинку, магнію;
- колагеновий фіброз більше виражений у ділянках, які прилягають до мікролітів;
- з прогресуванням захворювання наростають пневмофіброз і кальцинація легень;
- лімфатичні вузли коренів легень є інтактними. Враховуючи рентгеносемі-

отику легеневого альвеолярного мікролітазу, необхідно виключати гематогенно дисемінований туберкульоз, саркоїдоз, гістоплазмоз, легеневий альвеолярний протеїноз, гемосидероз та амілоїдоз легень.

Лікування: посиндромне. Бронхоальвеолярний лаваж є неефективним, оскільки розміри мікролітів більші, ніж діаметр бронхіол, у результаті чого вони не вимиваються. Пато-

генетичної терапії немає. Описані випадки успішної трансплантації легень.

Тривалість життя пацієнтів підлягають додатковому вивченню. У медичній літературі не описані епізоди повторного розвитку мікролітазу у легенях після їх трансплантації.

Прогноз залежить від швидкості прогресування фіброзу.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляшова МА, Освянников ДЮ, Зайцева АС, Даниэл-Абу М, Елесеєва ТИ. (2018). Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? Педиатрия. Журнал им ГН Сперанского. 97;6: 133—140.
2. Вельтищева ЮЕ, Каганова СЮ, Таля В. (редакторы) (1986). Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Москва: Медицина: 304.
3. Гаврисюк ВК. (ред.) (2012). Редкие интерстициальные заболевания легких. Киев: 148.
4. Гаврисюк ВК. (ред.). (2016). Очерки клинической пульмонологии. Київ: 336.
5. Городецький ВЕ. (2013). Основи сучасної тривалої оксигенотерапії в домашніх умовах у комплексному лікуванні хворих із хронічною легеневою недостатністю (досвід Польщі). Вісник наукових досліджень. 1: 134—136.
6. Гутхайль Х, Линдингер А. (2012). ЭКГ детей и подростков. Пер. с. нем. МА Школьникова, ТА Обозинская (ред.). Москва: ГЭОТАР — Медиа: 256.
7. Коган ЕА, Корнев БМ, Попова ЕН, Фолин ВВ, Болевич СБ., Мухин НА. (ред.) (2007). Интерстициальные болезни легких: практическое руководство. Москва: Литтерра: 432.
8. Мутафьян ОА. (2008). Детская кардиология: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 504.
9. Рачинский СВ (ред.), Таточенко ВК (ред.), Артамонов ВК. (1987). Болезни органов дыхания у детей: руководство для врачей. Москва: Медицина: 496.
10. Розина НН, Мизерницкий ЮЛ. (2011). Хронические заболевания легких у детей. Москва: Практика: 224.
11. Хаббибулина ДФ, Черняев АЛ, Папышев ИП, Самсонова МВ. (2013). Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. Пульмонология. 1: 112—115.
12. Чучалин АГ. (ред.) (2009). Пульмонология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 960.
13. Чучалин АГ. (ред.) (2017). Респираторная медицина: руководство. Москва: Литтерра. 3:464.
14. Штаатц ГТ, Хоннеф Д., Пирот В, Радков Т. (2010). Лучевая диагностика. Детские болезни. Пер. с англ. Ахалова ТА. (ред.). Москва: МЕДпресс-информ: 400.
15. Arpad H, Sayan M, Atila N, Boz Kus F et al. (2017). A Case of Pulmonary Alveolar Microlithiasis Diagnosed by Transbronchial Biopsy. Turk Thorac J. 18(40): 134—136. doi [10.5152/TerkThorac.J.2017.17015].
16. Askin MR, Nguyen GK. (2004). Pulmonary alveolar proteinosis. Pathol. Res. Pract. 20: 693—698.
17. Ayadi H, Ayoub AK. (2002). Familial alveolar proteinosis. Rev. Pneumol. Clin. 48: 245—248.
18. Bonella F, Baner PC, Griese M, Ohshimo Sh, Guzman J et al. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. Respiratory Medicine. 105: 1908—1916. www.elsevier.com/locate/rmed
19. Bonfield TL, John N, Maller A. (2005). Elevated monocyte chemotactic proteins 1,2, and 3 in pulmonary alveolar proteinosis are associated with chemokine receptor suppression. Clin Immunol. 114: 79—85.
20. Bonfield TL, Russel D, Burges S. (2002). Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 27: 481—486.
21. Borie M, Danel C, Debray MP. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis Eur. Respir. Rev. 20: 98—107.
22. Castellana G, Castellana G, Gentile M, Castellana R, Resta O. (2015). Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. Eur Respir Rev. 24: 607—620. doi 10.1183/16000617.0036—2015.
23. Castellana G, Castellana R. (2002). Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the pneumotype, and review of the literature. J Med Genet. 111: 220—224.
24. Cheng SL, Chang HT, Zau HP. (2002). Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage Chest. 122: 1480—1485.
25. Delic AJ, Fuhrman RC, Humberto E, Bittar T. (2016). Pulmonary Alveolar Microlithiasis: AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation R.G. 36(5): 1334—1338. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2016150259>.
26. Devine PO, Harborne AC. (2018, Apr). Pneumothorax secondary to pulmonary alveolar microlithiasis. Clin Case Rep. 6(4): 764—765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889274>.
27. El-Dawlatly A, Haijjar W, Alnassar S, Alsafar R, Abodonya A. (2018, Des. 24). Continuous positive airway pressure ventilation during whole lung lavage for treatment of alveolar proteinosis-A case report and review of literature. Saudi Journal of Anaesthesia. 5(1): 76—78. IP: 46.149.186.3: www.saudia.org on Monday.
28. Ferretti A, Fortwendel JR, Gebb SA. (2016, Jul 15). Autoantibody-Mediated Pulmonary Alveolar Proteinosis in Rasgrp1-Deficient Mice. J Immunol. 197(2): 470—479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279372>.
29. Francisco FAF, Pereira JL, Hochhegger B, Zanett G, Marchiri E. (2012). Pulmonary alveolar microlithiasis State-of-the-art review. Respiratory Medicine. 107: 1—9. www.elsevier.com/locate/rmed.
30. Gall AA, Bryan JA, Kanter KR, Zavrence EC. (2004). Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 23: 135—138.
31. Grise M. (2017). Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. Pediatrics. 140 (2): 1—13. www.aappublications.org/news
32. Jancovic S, Pavlov N, Ivkovic A, Erceg I, Glavina-Durdov M. et al. (2002). Pulmonary Alveolar Microlithiasis in Childhood: Clinical and Radiological Follow-Up. Pediatric Pulmonology. 34: 384—387.
33. Jin SY, Yun HR, Choi YJ, Park YD, Kim JT et al. (2017). A pediatric case of relapsed pulmonary alveolar proteinosis despite successful whole lung lavage. Korean J Pediatr. 60 (7): 232—236.
34. Jonsson ALM, Simonsen UI, Hibern O, Bendstrup E. (2012). Pulmonary alveolar microlithiasis: two case report and review of the literature. Eur Resp Rev. 21: 249—256. doi 10.1183/09059.1800009411.
35. Kadala J, Nakamura Y, Iwashita T, Ishimatsu Y, Matsubara Y et al. (2017). Pulmonary alveolar proteinosis with lung squamous cell carcinoma. Case Reports. 2: 138—140.

36. Khan A, Agarwal R. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis Respir. Care. 56(7): 1016–1028.
37. Ma T, Qu D, Yan B. (2018). Effect of SLC34A2 gene mutation on extracellular phosphorus transport in PAM alveolar epithelial cells. Hang. Jin Ren, and Yanbing Hu. Exp. Ther Med. Jan. 15 (1): 310–314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763735>
38. Mehta K, Dell Sh, Birken C, Al-Saleh S. (2016). Pulmonary Alveolar Microlithiasis. Can Respir J. 2016: 4938632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904551/>.
39. Patel MS, Sekiguchi H, Reynolds YP. (2012). Pulmonary alveolar proteinosis. Can Respir J. 19(4): 243–245. doi [10.1155/2012/841530].
40. Payam M, Khalilzaden S, Hassanzad M, Hasani Z et al. (2013). Pediatric Pulmonary alveolar Microlithiasis: A Case Report. Tanaffos. 12 (4): 58–60. <https://www.researchgate.net/publication/26539/627>
41. Rahman J A, Moodley JP, Phillips MJ. (2004). Pulmonary alveolar proteinosis associated with psoriasis and complicated by mycobacterial infection: successful treatment with granulocyte-macrophage colony stimulating factor after a partial response to whole lung lavage. Respiology.9: 419–422.
42. Santiago-Berruchaga M, Zalacain-R, Alvarez-Z-Martinez J, Arguinzon-Marzana JM, Pocheville-Guruzeta J et al. (2013). Hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Could it be triggered by Mycoplasma pneumoniae? Respiratory Medicine. 107: 134–138. www.elsevier.com/locate/rmed
43. Tazawa R, Hamano E, Arai T. (2005). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 171: 1142–1149.
44. Zaghba N, Hachimi K El, Benjelloun H, Yassine N. (2017). La microlithiasis alveolaire: a propos d'une nouvelle observation. The Pan African Medical Journal. 28: 241. <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/28/241/full/>
45. Zhang X-D, Gao J-M, Luo J-M, Zhao Y. (2018). Pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and review of the literature. Exp Ther Med Jan: 15(1): 831–837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772952>.

Сведения об авторах:

Цимбалиста Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГБУЗ «Ивано-Франковский НМУ». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Мытник Наталия Ярославовна — к.мед.н., врач-анестезиолог детского отделения Интенсивной терапии для новорожденных Ивано-Франковской областной детской клинической больницы. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Коновальца, 132.

Статья поступила в редакцию 11.12.2018 г.; принята в печать 24.03.2019 г.

Шановні колеги!



XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії»

18–20 вересня 2019 р., м. Львів

Запрошуємо Вас взяти участь в роботі XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сидельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Сидельниковських читань), яка внесена до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2019 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 18–20 вересня 2019 року на базі Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Під час читань 18–19 вересня 2019 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики;

актуальні питання імунізації, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмації та ін.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються лікарі-педіатри, лікарі зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до чинного законодавства, учасники конференції в установленому порядку отримають сертифікат, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

З більш детальною інформацією можна ознайомитись <http://www.conference-sidelnikov.org.ua/>

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

Бронхіоліт у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут»
Бухаріна Євгенія Миколаївна	лікар-педіатр, неонатолог, завідувач педіатричного відділення ЛДЦ «Добробут»
Кузюк Людмила Григорівна	лікар-педіатр медичної мережі «Добробут»
Вовченко Оксана Валентинівна	лікар-педіатр медичної мережі «Добробут»
Лазаренко Анастасія Олегівна	лікар-педіатр медичної мережі «Добробут»
Піднебесна Любов В'ячеславівна	сімейний лікар медичної мережі «Добробут»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.

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

Перелік скорочень

РСВ, RSV – респіраторно-синцитіальний вірус

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

РКД – рандомізовані контрольовані дослідження

ВВС – вроджена вада серця

ХЗЛ – хронічне захворювання легень

БЛД – бронхолегенева дисплазія

ААР – Американська академія педіатрії

ІСШ – інфекція сечових шляхів

PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові

PaO₂ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові

FiO₂ – фракційна концентрація кисню в дихальній суміші (%)

ВГІ – внутрішньогоспітальна інфекція

СМР – спинномозкова рідина

СБІ – серйозна бактеріальна інфекція

ІВДШ – інфекції верхніх дихальних шляхів

ІНДШ – інфекції нижніх дихальних шляхів

ПІТ – палата інтенсивної терапії

ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії

SpO₂ – сатурація кисню

СРОС – стандарт педіатричного спостереження у вигляді карт

СРАР – безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах – використовується як режим у дихальних апаратах

Визначення рівнів доказовості та класів рекомендацій

Класи рекомендацій

Примітка. Рівень рекомендації пов'язаний із силою доказів, на якій рекомендація ґрунтується. Це не відображає клінічну важливість рекомендації.

Рівень А. Докази засновані на даних багатьох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів, систематичних оглядів.

Рівень В. Докази засновані на даних одного рандомізованого клінічного дослідження або багатьох нерандомізованих досліджень.

Рівень С. Узгоджені думки експертів і (або) нечисленні дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри.

Рівень D. Думка експертів.

За основу даного документа взято наступні клінічні настанови:

1. «Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006.
http://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Endorsed%20guidelines/Bronchiolitis%20in%20Children%20%28SIGN%29/Bronchiolitis%20guideline.pdf
2. «Clinical Practice Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012
http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Bronchiolitis_Guideline/
оновлення: «Guideline Infants and Children – Acute Management of Bronchiolitis», 10 January 2018
http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_001.pdf
3. «Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014
<http://www.pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2014/10/21/peds.2014-2742.full.pdf>
4. «Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society 31 Jan 2018
<https://www.cps.ca/en/documents/position/bronchiolitis>

Діагноз: Бронхіоліт

Клінічна настанова «Бронхіоліт у дітей» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі оригінальної клінічної настанови «Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Запитальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи.

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

[«Bronchiolitis in children a national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Мета створення запропонованої настанови — удосконалити надання медичної допомоги дітям з бронхіолітом, боротьба з призначенням непотрібного медикаментозного лікування, особливо при гострих захворюваннях, і впровадження критеріїв переведення з первинної на вторинну, а, іноді — і на третинну ланку медичної допомоги. Цей документ не створений для буквального виконання і не є стандартом ведення пацієнтів. Стандарти ведення пацієнтів визначаються на основі всіх клінічних даних, притаманних конкретному випадку, та можуть змінюватись із прогресом наукових знань і технологій, розвитком моделей догляду. Дотримання рекомендацій не гарантує успішних результатів у кожному клінічному випадку; цей документ не повинен розглядатись як такий, що включає усі належні методи надання допомоги або виключає інші прийнятні підходи, спрямовані на досягнення подібних результатів. Остаточне рішення має прийматись кваліфікованим медичним працівником (працівниками), відповідальним за клінічні рішення стосовно конкретних процедур або плану лікування. Це рішення має прийматись після обговорення з пацієнтом усіх доступних варіантів діагностики та лікування. Проте рекомендується, щоб

значні відхилення від клінічних настанов (або від будь-яких місцевих рекомендацій, укладених на їх основі) були детально задокументовані в історії хвороби на момент прийняття відповідного рішення.

[«Clinical Practice Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012]

Слід зазначити, що у даних рекомендаціях відображені ті підходи, які вважаються актуальними та безпечними на даний момент. Однак, як і в будь-якій клінічній ситуації, можуть виникати фактори, які неможливо охопити лише одним переліком рекомендацій. Даний матеріал слід використовувати в якості рекомендацій при веденні хворих, але не як авторитетний документ із переліком методів діагностики та лікування, які мають бути проведені у кожному клінічному випадку. Це не позбавляє необхідності застосовувати методи клінічного мислення відповідно до ситуації.

У ході лікування пацієнтів необхідно своєчасно, точно та у повному обсязі заповнювати всю медичну документацію, від моменту госпіталізації хворого до моменту виписки.

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Не варто ігнорувати почуття тривоги у батьків: воно має значення, навіть якщо дитина виглядає відносно задовільно.

Цільова аудиторія [«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Ця настанова буде цікавою для всіх фахівців галузі охорони здоров'я первинної та вторинної ланки, які беруть участь у веденні немовлят з бронхіолітом, у тому числі:

- лікарі загальної практики — сімейної медицини
- фахівці екстреної медицини
- педіатри
- дитячі пульмонологи
- неонатологи
- дитячі реаніматологи
- фахівці охорони здоров'я
- педіатричні медсестри
- працівники патронажної служби
- організатори охорони здоров'я
- медсестри
- дитячі фізіотерапевти
- фармацевти.

Ці рекомендації можуть бути цікавими і для батьків/опікунів, а також для керівників медичних закладів.

1. Огляд

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Бронхіоліт у дітей — респіраторне захворювання, яке діагностують на основі таких клінічних ознак, як утруднене дихання, кашель, відмова від смоктання або поганий апетит, дратівливість і, у дуже маленьких дітей, апное. Ці клінічні прояви при бронхіоліті поєднуються з візингом та/або інспіраторними хрипами за типом тріску або хрусту при аускультатії.

[«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Бронхіоліт характеризується гострим запаленням, набряком та некрозом епітеліальних клітин, що вистилають дрібні дихальні шляхи, і збільшує вироблення слизу.

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Найчастіше на бронхіоліт хворіють немовлята віком від трьох до шести місяців [12].

Бронхіоліт виникає внаслідок вірусної інфекції — близько 75% випадків — респіраторно-синцитіальний вірус, РСВ [«Clinical Practice Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012], інші віруси, включаючи метапневмовірус, риновірус та вірус грипу, також спричиняють бронхіоліт.

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Захворюваність носить сезонний характер, її пік припадає на зимові місяці (з листопада до березня), коли ці віруси циркулюють у популяції. Можливе повторне зараження під час одного сезону.

[«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Зараження RSV не дає постійного або довготермінового імунітету [8]. При дослідженні стаціонарних та амбулаторних пацієнтів з бронхіолітом [9], 76% пацієнтів мали RSV, 39% – риновірус людини, 10% – грип, 2% – коронавірус, 3% – метапневмовірус людини і 1% – віруси парагрипу (загальна кількість перевищує 100%, тому що деякі пацієнти мали коінфекцію).

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Бронхіоліт посідає значне місце у структурі захворюваності. Близько 70% усіх новонароджених будуть заражені РСВ протягом першого року життя, а у 22% будуть спостерігатись симптоми захворювання. Оскільки з РСВ пов'язано лише 75% випадків бронхіоліту, можна вважати, що близько третини всіх немовлят перехворіє на бронхіоліт (спричинений усіма вірусами) протягом першого року життя [3].

До лікарень госпіталізується близько 3% усіх немовлят з бронхіолітом молодше одного року [4]. Частота госпіталізацій з приводу бронхіоліту зростає. Причини цього не повністю зрозумілі та, ймовірно, багатофакторні, включаючи покращення виживаності недоношених новонароджених [4].

У більшості немовлят самовиліковування, зазвичай, відбувається через три-сім днів.

Більшість немовлят отримують лікування вдома, часто з підтримкою спеціалістів загальної практики або педіатрів. Госпіталізують тих дітей, які потребують додаткових заходів догляду, таких як відсмоктування слизу з носових ходів, додаткова подача кисню або годування через назогастральний зонд.

Діти з фоновими медичними проблемами (недоношеність, захворювання серцевої або дихальної систем) більш схильні до важкого перебігу захворювання і, таким чином, мають більшу частоту госпіталізації [4].

У 20% немовлят з бронхіолітом (серед госпіталізованих пацієнтів – у 40–50%) спостерігається респіраторний синдром у вигляді хриплячого, іноді затяжного, постійного кашлю та рецидивних вірус-індукованих хрипів (візінг-синдрому) [7]. Поточні симптоми можуть бути пов'язані з тривалим запаленням і тимчасовою дисфункцією в'язкого епітелію [8]. Гострий бронхіоліт асоціюється із захворюваннями органів дихання у подальшому [9].

[«Clinical Practice Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012]

Бронхіоліт вірусної етіології є найбільш розповсюдженою важкою респіраторною інфекцією у немовлят. Однак специфічне лікування даного захворювання часто не потрібне. Якщо дитина все ж таки потребує лікування, воно складається з кисневої терапії, підтримки балансу рідини в організмі, а також ретельного спостереження за загальним станом, аби вчасно виявити необхідність більш серйозних втручань при його погіршенні. Основною причиною плутанини у призначенні лікування є труднощі диференційної діагностики з вірус-індукованою астмою, особливо у старших дітей.

Коментар робочої групи. У прийнятому протоколі «Бронхообструктивний синдром» використовується визначення «вірус-індукована астма».

Дитина з інтоксикаційним синдромом у сонливому або збудженому стані, бліда, з тахікардією і тахіпноє потребує негайного лікування. Перед встановленням діагнозу бронхіоліту необхідно провести ретельний огляд для виключення інших можливих причин лихоманки та респіраторного дистресу.

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Рекомендації стосуються випадків клінічно діагностованого бронхіоліту у дітей віком до 12 місяців.

Оскільки діти із важкою супутньою патологією мають підвищений ризик бронхіоліту у віці старше дванадцяти місяців, було також включено наступні групи дітей віком до 24 місяців:

- недоношені діти (≤ 37 тижнів гестаційного віку);
- новонароджені з вродженими вадами серця (ВВС) або супутніми захворюваннями органів дихання.

Більшість досліджень з діагностики та лікування бронхіоліту проводилися серед госпіталізованих немовлят. Крім того, у більшості знайдених досліджень були виключені діти із серйозною супутньою патологією. За винятком випадків, коли чітко зазначено інше, дані рекомендації застосовуються лише у раніше здорових дітей.

Бронхіоліти у немовлят з імунодефіцитом та дітей з рідкісними («орфанними») захворюваннями легень не розглядались, як і передопераційний скринінг на РСВ. Спеціалізована допомога в умовах інтенсивної терапії також виходить за рамки даної настанови. Вірусологічне тестування на не-РСВ-асоційовані причини бронхіолітів, такі як парагрип, аденовірус, грип А та В, метапневмовірус, риновірус, ентеровірус або *Mycoplasma pneumoniae*, також не входить у сферу застосування цих настанов.

2. Встановлення діагнозу

[«Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society 31 Jan 2018]

Бронхіоліт є клінічним діагнозом, заснованим на анамнезі хвороби та фізикальному обстеженні. Бронхіоліт може бути представлений широким спектром симптомів і важкістю — від легкої інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) до прогресуючого респіраторного дистрес-синдрому (табл. 1). Бронхіоліт зазвичай представлений первинним епізодом візінгу у віці до 12 місяців. Випадок починається з дво-триденної вірусної продроми, лихоманки, кашлю і нежитю, прогресуючих до тахіпноє, візінгу, дрібнопухирцевих хрипів та дихального дистресу різного ступеня. Ознаки респіраторного дистресу можуть включати рохкання, роздування крил носа, втягнення, ретракцію або черевне дихання.

Таблиця 1

Анамнез, симптоми та ознаки вірусного бронхіоліту

<p>Попередня вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, кашель і/або ринорея Контакт з людиною з вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів Ознаки респіраторного захворювання також можуть включати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тахіпноє • міжреберні і/або підреберні ретракції • допоміжне використання м'язів • роздування крил носа • рохкання • зміна кольору шкіри або апное • візінг або потріскування • зниження O_2 насичення

Коментар робочої групи. Оскільки дані симптоми притаманні більшості вірусних інфекцій, вирішальним у постановці діагнозу має бути вік дитини (до 12 міс. без обтяженого преморбідного фону і до 24 міс. для недоношених дітей із супутньою патологією дихальної і серцево-судинної систем).

3. Діагностичне значення окремих клінічних характеристик

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

3.1. Вік

Бронхіоліт уражає, головним чином, немовлят віком до двох років. Дев'яносто відсотків випадків, які вимагають госпіталізації, становлять немовлята віком до дванадцяти місяців [4]. Найбільша кількість випадків припадає на вік від трьох до шести місяців [1]. Не було знайдено жодних доказів щодо значення віку як діагностичного критерію для постановки діагнозу бронхіоліту.

3.2. Лихоманка

Немовлята з бронхіолітом можуть звертатись з лихоманкою або анамнезом лихоманки [14–18]. Висока гарячка не властива бронхіоліту [1,16]. У проспективному дослідженні за участі 90 новонароджених, госпіталізованих з гострим бронхіолітом (середній вік 4,4 місяця), лише

у 2 (2,2%) дітей спостерігалась температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$. Двадцять вісім новонароджених (31%) мали лихоманку, яка визначалась одним вимірюванням температури в пахвовій ділянці $>38^{\circ}\text{C}$ або двома послідовними вимірюваннями $>37,8^{\circ}\text{C}$ протягом чотирьох годин у першу добу госпіталізації. Серед дітей з гарячкою висока частка (71%) мала важкий перебіг захворювання, що вимагало додаткової подачі кисню [19].

Відсутність лихоманки не повинна перешкоджати діагнозу гострого бронхіоліту (D).

За наявності високої температури (пахвової температури $\geq 39^{\circ}\text{C}$) перед постановкою діагнозу слід проводити ретельну оцінку клініки з огляду на можливі інші причини захворювання (D).

Немовлятам з бронхіолітом не притаманний «токсичний» вигляд. «Токсичні» немовлята – сонні, загальмовані або дратівливі, бліді, з висипом та тахікардією – вимагають негайного лікування. Слід ретельно розглянути можливі інші причини такого стану, перш ніж виставляти діагноз бронхіоліту.

3.3. Ринорея

Виділення з носових ходів часто передують виникненню інших симптомів, таких як кашель, тахіпное, респіраторний дистрес і проблеми з годуванням [13,14].

3.4. Кашель

Експертна думка припускає, що бронхіоліту притаманний сухий, хриплий кашель [12,13]. Кашель та виділення з носа є одними з перших симптомів, що виникають при бронхіоліті [17].

3.5. Частота дихання

Підвищена частота дихальних рухів є важливим симптомом інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), зокрема бронхіоліту і пневмонії [1,15,16,18].

Збільшення частоти дихальних рухів повинно викликати підозру на інфекцію нижніх дихальних шляхів, зокрема бронхіоліт або пневмонію (D).

Неможливо конкретизувати визначення тахіпное, оскільки діапазон значень змінюється залежно від віку; особливо важко дати визначення цього симптому у дітей віком до шести місяців [12]. Визначення тахіпное, сформоване Всесвітньою організацією охорони здоров'я, хоча і широко застосовується, не є загально визнаним [12,18,20].

3.6. Відмова від годування

Багато дітей з бронхіолітом мають труднощі з прийняттям їжі через задишку, але погане харчування не є обов'язковим симптомом для діагностики бронхіоліту. Часто проблеми з годуванням стають причиною госпіталізації [1,14].

3.7. Підвищена робота дихання і втягування міжреберних проміжків, надключичних та субкостальних ділянок

Задишка, втягування міжреберних проміжків, надключичних та підключичних ділянок часто спостерігаються у немовлят з гострим бронхіолітом [11–14,16].

При бронхіоліті грудна клітка може бути помітно «перерозправлена» на вдиху [1,13,16]. Наявність «перерозправлення» грудної клітки може допомогти відрізнити бронхіоліт від пневмонії.

3.8. Крепітація та дрібнопухирчасті хрипи

Дрібнопухирчасті інспіраторні хрипи над всіма легeneвими полями є частим (але не універсальним) симптомом гострого бронхіоліту [1,12,15,16]. У Великій Британії дрібнопухирчасті хрипи при аускультатії грудної клітки розглядається як ознака бронхіоліту. Немовлятам без інспіраторних дрібнопухирчастих хрипів, у яких можуть вислуховуватись лише свистячі хрипи, зазвичай виставляють діагноз вірус-індукованих хрипів (візінг-синдрому), а не бронхіоліту.

3.9. Хрипи

За визначенням Британського Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги (NICE), свистячі експіраторні хрипи при бронхіоліті характеризуються як частий, але не універсальний, симптом [1,12,15,18]. Американська асоціація педіатрів (AAP) наполягає на включенні хрипів у діагностичні критерії [16]. Це створює труднощі при екстраполяції даних американських досліджень.

3.10. Апноє

Немовлята, хворі на бронхіоліт, можуть поступати з апноє, особливо це стосується дуже маленьких дітей, недоношених або народжених з малою вагою [13,14,20].

Резюме діагностичних критеріїв

Гострий бронхіоліт слід підозрювати у дитини з виділеннями з носа, хриплим кашлем, за наявності дрібнопухирчастих хрипів та/або свистячих експіраторних хрипів. При зверненні може спостерігатись апное (D).

3.11. Сезонність

Як бронхіоліт, так і РСВ-інфекція, у помірному кліматі демонструють зимову сезонність. Ця сезонність менш виражена в інших частинах світу [21], тому може бути важливим анамнез нещодавніх міжнародних подорожей.

Збір епідеміологічної інформації залежить від вірусологічної діагностики та методики подання статистики щодо захворюваності.

4. Фактори ризику важкого перебігу захворювання

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Майже всі дослідження щодо бронхіоліту використовують дані госпіталізованих пацієнтів або тих, що спостерігаються у лікарні. Важкість стану, що вимагає спостереження в лікарні або госпіталізації, залежить від місцевих протоколів надання допомоги на первинній та вторинній ланках. Рішення про госпіталізацію або виписку з лікарні є багатофакторним і має брати до уваги різні аспекти, зокрема наявність супутніх захворювань, географічні особливості та здатність батьків або опікунів адекватно реагувати в разі погіршення стану немовляти.

4.1. Вік

Немовлята більш раннього віку мають вищий ризик госпіталізації при бронхіоліті, ніж немовлята більш старшого віку [23–26].

4.2. Серйозні супутні захворювання

4.2.1. Недоношеність

Недоношені немовлята мають вищу частоту госпіталізацій, пов'язаних з РСВ, порівняно з доношеними здоровими дітьми [23–26].

4.2.2. Вроджені вади серця

У одному з ретроспективних досліджень частота госпіталізацій з бронхіолітом серед доношених дітей віком до трьох років з вродженими вадами серця була вищою (9,2%) порівняно з тими, які не мали супутніх захворювань (3%) [26]. За даними трьох інших ретроспективних досліджень немовлята з ВВС склали від 6,4% до 12% усіх пов'язаних з РСВ госпіталізацій [28,32,34].

4.2.3. Хронічна хвороба легень недоношених

Проспективне дослідження використання медичних послуг дітьми з хронічними захворюваннями легень (ХЗЛ), що народилися на 32 тижні вагітності або раніше, виявило, що протягом перших двох років після народження 45 (19%) немовлят мали, як мінімум, одну госпіталізацію з приводу підтвердженої РСВ-інфекції та 24 (10%) — як мінімум, одну госпіталізацію з імовірним бронхіолітом [35].

Результати п'яти ретроспективних когортних досліджень також вказують на збільшену частоту госпіталізації (з РСВ-інфекцією) серед дітей з ХЗЛ, деякі з цих досліджень також включали доношених немовлят [26–28,31,32].

Підсумок щодо супутньої патології

Недоношені немовлята, немовлята з ВВС або ХЗЛ знаходяться в групі ризику щодо важкого перебігу РСВ-захворювання.

Спеціалістам охорони здоров'я рекомендовано враховувати підвищену потребу в госпіталізації серед немовлят, народжених у терміні менше 35 тижнів гестації, та у дітей з ВВС або ХЗЛ недоношених (С).

Не було виявлено жодних доказів підвищеного ризику госпіталізації з бронхіолітом серед немовлят з ХЗЛ, не пов'язаними з недоношеністю.

4.2.4. Атопія

Не було виявлено жодних доказів щодо персональної атопії як фактора ризику важкого перебігу бронхіоліту. Існують суперечливі докази щодо зв'язку сімейного анамнезу атопії з потребою

у госпіталізації при гострому бронхіоліті. У двох дослідженнях було виявлено як наявність зв'язку між різними проявами атопії та потребою в госпіталізації, так і його відсутність у межах одного дослідження [25,36]. Більш пізні дослідження показали зв'язок між астмою у матері та легшим перебігом захворювання (що визначалось за показниками кисневої сатурації і тривалості перебування) у госпіталізованих пацієнтів [37].

4.3. Соціальні чинники

4.3.1. Грудне вигодовування

Результати проспективного дослідження типу випадок-контроль, що включало немовлят, народжених у терміні вагітності 33–35 тижнів та таких, що на початку сезону РСВ були молодшими за шість місяців, показали, що грудне вигодовування протягом двох місяців і більше мало захисний ефект [38]. Вірогідність госпіталізації з приводу РСВ була вищою при тривалості грудного вигодовування менше двох місяців (КШ 3,25, 95% довірчий інтервал, ДІ 1,96–5,42). В іншому дослідженні типу випадок-контроль грудне вигодовування було пов'язано з меншим ризиком госпіталізації з приводу РСВ у немовлят віком до шести місяців та старше [39].

Грудне вигодовування зменшує ризик госпіталізації, пов'язаної з РСВ, і його слід заохочувати і підтримувати (С).

4.3.2. Паління батьків

Батьківське паління асоційоване з підвищеним ризиком пов'язаних із РСВ госпіталізацій немовлят порівняно з сім'ями, які не палять (коригований КШ 1,3–3,4 з широким довірчим інтервалом) [23,26,40]. Існує свідчення слабкої асоціації між госпіталізацією з приводу РСВ та палінням під час вагітності [25,33,40].

Одне дослідження не виявило у недоношених новонароджених достовірного зв'язку між госпіталізацією з приводу ІНДШ, викликаних РСВ, та палінням матері, хоча зв'язок між госпіталізацією з приводу будь-якого ІНДШ та палінням було виявлено [30].

Медичні працівники повинні повідомляти сім'ям про те, що паління батьків пов'язане з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу РСВ (С).

4.3.3. Кількість братів та сестер, відвідування дитячих садків

Оглядові дослідження свідчать про зв'язок між наявністю вдома братів і сестер (зокрема шкільного віку або тих, що відвідують дитячий садок) та підвищеним ризиком госпіталізації у немовлят з клінічно діагностованим бронхіолітом або РСВ-інфекцією [23,25,26,28,33,39,41]. Цей ефект спостерігається у раніше здорових немовлят, недоношених немовлят або немовлят з вродженими вадами дихальної системи [28].

4.3.4. Соціально-економічна депривація

Виявлено лише одне дослідження, яке вивчало зв'язок між важкими бронхіолітами та індексом депривації (це специфічний для Великої Британії показник, тому буквальний переклад https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_deprivation_index). Невелике дослідження серед немовлят віком до 12 місяців типу випадок-контроль показало, що ризик звернення з клінічною підозрою на бронхіоліт та госпіталізації з бронхіолітом, що потребує медичних втручань, зростає з підвищенням індексу депривації для виборчих округів [42]. Переповненість осель і брак у домогосподарстві коштів для адекватного обігріву помешкання є одними з показників соціально-економічної депривації. Оглядові дослідження показують, що як переповненість осель, так і проживання в спільній кімнаті з іншими членами родини, асоціюються з вищим ризиком госпіталізації з РСВ серед немовлят, як доношених, так і недоношених [23,24,33,39]. Не було знайдено досліджень, які вивчали б зв'язок між рівнем опалення оселі та частотою виникнення або важкістю перебігу гострого бронхіоліту.

5. Диференціальна діагностика

[«Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society 31 Jan 2018]

Важливим показником при фізикальному обстеженні є збільшення частоти дихання, яке може бути ознакою респіраторного дистресу, та наявність візингу або дрібнопухирчастих хрипів при аускультації. Вимірювання насичення киснем часто показує зниження рівня сатурації. При респіраторному дистресі можливі труднощі з годуванням, що може призвести до дегідратації. Більшість дітей, які мають візинг, у період з листопада по квітень, швидше за

все, мають бронхіоліт. Клініцисти повинні враховувати широкий діапазон захворювань зі схожими симптомами та проводити диференційний діагноз, особливо у пацієнтів з атиповим або важким респіраторним дистресом, особливо без ІВДШ і/або тих, що мають часті рецидиви візінгу (табл. 2) [7].

6. Обстеження

[«Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society 31 Jan 2018]

Діагностичні дослідження не показані більшості дітям з бронхіолітом (табл. 3). Діагностичні тести часто не мають користі і можуть призвести до непотрібних госпіталізацій, подальшого обстеження та неефективних методів лікування. Періодичні огляди, що були засновані на доказах, не підтримують використання діагностичних тестів за типового перебігу бронхіоліту [1,7].

Рентгенографія — у дітей з бронхіолітом часто виявляють неспецифічне, плямисте посилення легеневого рисунку та вогнища ателектазу [4], яке може бути невірно трактоване як ущільнення. Це може призвести до збільшення і неналежного використання антибіотиків [15]. Недавнє проспективне дослідження показало, що у дітей з типовим перебігом бронхіоліту результати рентгенографії не узгоджувалися з даним діагнозом тільки у 2 з 265 випадків. Це не призвело до змін у тактиці ведення хворих [16]. Рутинна рентгенографія не підтримана поточними доказами, слід враховувати дані, коли діагноз бронхіоліту неясний, немає позитивної динаміки та прогресує важкість захворювання, тому у таких випадках необхідно розглянути інший діагноз, такий як бактеріальна пневмонія.

Назофарингеальні мазки/змиви — для визначення респіраторних вірусів зазвичай не допомагають та з діагностичної точки зору не змінюють лікувальну тактику в більшості випадків. Вони зазвичай не рекомендуються, якщо не потрібні для інфекційного контролю (для окремої когорти госпіталізованих хворих). Проте високий рівень поєднаної інфекції з декількома вірусами ставить під сумнів якість результатів навіть для інфекційного контролю [17].

Розгорнутий аналіз крові — не було виявлено користі щодо прогнозування серйозних бактеріальних інфекцій (СБІ) [18].

Бактеріальні культури. Частота супутніх СБІ у дітей з лихоманкою при бронхіоліті є низькою [7]. Систематичні огляди вказують, що інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є найбільш поширеним випадком СБІ у дітей з бронхіолітом у віці <90 днів [19]. Загальні показники ІСШ у популяції становлять 3,3% і можуть збільшуватися до 5,1% у дітей, що мають РСВ. Деякі з цих випадків можуть бути представлені безсимптомною бактеріурією. Ці самі дані вказують на показники бактеріемії від 0,2% до 1,4% при будь-яких випадках менінгіту. Регулярне обстеження на СБІ у дітей з бронхіолітом не показане, але такі обстеження можуть бути засновані на клінічному рішенні. Слід зазначити, що це твердження не стосується дітей у неонатальному періоді, для яких частота виникнення СБІ може бути вищою [20].

7. Лабораторно-інструментальні методи дослідження

7.1. Сатурація

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Пульсоксиметрія повинна проводитись у кожної дитини, яка звертається до лікарні з бронхіолітом. Немовлята із сатурацією $\leq 92\%$ потребують ведення в умовах стаціонару.

Рішення щодо госпіталізації немовлят із сатурацією 92–94% повинно прийматися на основі детальної клінічної оцінки, враховувати фазу хвороби та соціально-географічні чинники.

7.2. Визначення газів крові

Автори оглядового дослідження намагались зіставити клінічні респіраторні прояви, результати аналізу газів артеріальної крові і сатурацію з важкістю перебігу хвороби (вимірюється як мак-

Таблиця 2

Диференціальна діагностика візінгу у дітей раннього віку

Вірусний бронхіоліт
Астма
Інші легеневі інфекційні захворювання (наприклад, пневмонія)
Ларинготрахеомаліяція
Стороннє тіло дихальних шляхів
Гастроєзофагеальний рефлюкс
Вроджені вади серця
Судинні кільця
Алергічні реакції
Муковіцидоз
Новоутворення середостіння
Трахеостравохідна норичя

Таблиця 3

Роль діагностичних досліджень у типових випадках бронхіоліту

Дослідження	Показання
Рентгенографія	Тільки якщо важкість або перебіг передбачає альтернативний діагноз (табл. 2)
Назофарингеальні мазки/змиви	Тільки якщо необхідно для когортних обстежень
Розгорнутий аналіз крові	Взагалі не допомагає у діагностиці або моніторингу звичайних випадків
Гази крові	Тільки якщо є ознаки розвитку дихального дистресу
Бактеріальні культури — кров, сеча, спинномозкова рідина (СМР)	Не рекомендується рутинно; може бути призначено на основі клінічної оцінки

симальна фракційна концентрація кисню в дихальній суміші; FiO_2 , що була необхідна протягом госпіталізації). Сатурація та парціальний тиск діоксиду вуглецю в артеріальній крові ($PaCO_2$) були найкращими предикторами потреби в оксигенотерапії з використанням високих концентрацій кисню. Рівні парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO_2) були менш корисними. Існує ризик того, що в дослідженні ступінь і гіпоксемії, і гіперкарбоксемії може вплинути на рішення про використання оксигенотерапії та концентрацію кисню в суміші [50].

Аналіз газів крові (капілярної або артеріальної) зазвичай не показаний при гострому бронхіоліті. Він може мати певну роль в оцінці немовлят з важким респіраторним дистресом або тих, що виснажуються і можуть входити в дихальну недостатність. Рівень парціального тиску діоксиду вуглецю може допомогти визначитись з показаннями до переведення у відділення інтенсивної терапії.

7.3. Біохімія

7.3.1. Сечовина та електроліти

Не було виявлено жодних досліджень щодо застосування вимірювання сечовини та електролітів у немовлят з гострим бронхіолітом. Експерти вважають, що електролітні порушення є мало ймовірними в разі неважкого перебігу захворювання [13].

Вимірювання сечовини та електролітів не показано в рутинній практиці при обстеженні та веденні немовлят з типовим перебігом гострого бронхіоліту, але може призначатись у випадках важкого перебігу захворювання.

7.3.2. С-реактивний білок

Було проведено обмежену кількість досліджень щодо ролі С-реактивного білка (СРБ) у диференціальній діагностиці бактеріальних та вірусних інфекцій нижніх дихальних шляхів. Існуючі дослідження є ретроспективними або незадовільної якості і не надають достатніх доказів, на підставі яких можна було б сформулювати рекомендації щодо бронхіоліту [60–62].

8. Алгоритм ведення дітей з гострим бронхіолітом

[«Clinical Practic Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012]

оновлено: [«Guideline Infants and Children – Acute Management of Bronchiolitis», 10 January 2018]

8.1. Рішення про госпіталізацію




[«Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society 31 Jan 2018]

Рішення про госпіталізацію повинне ґрунтуватися на клінічній оцінці та дихальному статусі дитини, здатності підтримувати адекватну гідратацію, ризику прогресування хвороби та здатності сім'ї впоратися самостійно (табл. 4, 5). При вирішенні питання про госпіталізацію лікарі повинні мати на увазі, що стан може погіршуватися протягом перших 72 годин [21]. Клінічні показники та дані фізикального огляду не можна розглядати ізольовано, щоб передбачити результати. Існують різні шкали оцінки важкості захворювання, однак жодна з них широко не використовується, і лише деякі з них продемонстрували прогностичну цінність. Частота дихання, втягнення міжреберних проміжків і потреба у кисні можуть бути найбільш корисними параметрами, які використовуються в різноманітних шкалах оцінки важкості бронхіоліту [22].

Повторні спостереження протягом певного періоду мають важливе значення, тому що стан може різко змінюватися. Абсолютні показання для госпіталізації [7, 23] включають вік (<3 міся-

Таблиця 4

Первісна оцінка бронхіоліту

СИМПТОМ	ЛЕГКИЙ	ПОМІРНИЙ	ВАЖКИЙ
поведінка	нормальна	деяка дратівливість	підвищена дратівливість /або сонливість/слабкість
частота дихання	нормальна або помірно збільшена	підвищена	помітно збільшена або зменшена
використання допоміжних м'язів	немає або незначне втягування	помірна ретракція або помірне втягнення яремної ямки, або помірне роздування крил носа	значна ретракція або значне втягнення яремної ямки, або значне роздування крил носа
сатурація та потреба в кисні	• 92% при диханні кімнатним повітрям	• 90–92% при диханні кімнатним повітрям	<90% при диханні кімнатним повітрям
епізоди апное	ні	можуть бути короткі, самостійно минають	часте або тривале апное
годування	нормальне або незначно знижене за об'ємом	складності годування, але взмоги прийняти $\geq 50\%$ їжі	значні труднощі годування зі споживанням $\leq 50\%$ їжі
УПРАВЛІННЯ			
імовірність госпіталізації	ситуаційно з урахуванням можливих факторів ризику	імовірно повинні направити, узгодити з педіатром	необхідно транспортувати у спеціалізоване дитяче відділення / ПІТ
спостереження (життєво важливі показники: ЧД, ЧСС, SpO ₂ , температура)	перегляд стану, як мінімум, двічі, заповнити карту спостереження (SPOC)	погодино за визначеними критеріями	безперервний кардіореспіраторний моніторинг та моніторинг SpO ₂
регідратація/харчування	невеликими порціями часте годування	споживання $\geq 50\%$ їжі розглянути питання щодо введення рідини через НГ зонд або В/В	споживання $\leq 50\%$ їжі введення рідини через НГ зонд або В/В
кисень	ні	надання кисню для забезпечення SpO ₂ $\geq 92\%$	надання кисню для забезпечення SpO ₂ $\geq 92\%$
дихальна підтримка	ні	якщо немає ефекту від надання кисню крізь носові канюлі, після огляду педіатра розглянути можливість використання підігрітого та зволоженого високопотікового кисню крізь назальні канюлі	надання підігрітого та зволоженого високопотікового кисню крізь назальні канюлі або CPAP після консультування з педіатром
переміщення/погіршення	Розгляньте подальше медичне спостереження, якщо на ранніх стадіях захворювання та наявні будь-які фактори ризику, або є ознаки погіршення стану після виписки	Рішення про госпіталізацію повинне бути підтверджено клінічною оцінкою та залежить від соціальних, географічних факторів та стадії захворювання	Потрібна госпіталізація або переведення до ВРІТ, якщо: — немає полегшення стану — персистуюча низька сатурація — значне або повторюване апное з низькою сатурацією

Коментар робочої групи. З приводу оцінки SPOC — враховуючи наявні національні форми спостереження за дітьми, можна використовувати діючі форми.

ців) і строк гестації менше 35 тижнів. Роль пульсоксиметрії у клінічних рішеннях залишається дискусійною, у той час як сатурація киснем $< 94\%$ пов'язана з більш ніж п'ятиразовим збільшенням імовірності госпіталізації [23]. Важливо розуміти, що встановлення довільних граничних значень для кисневої терапії може впливати на частоту госпіталізації. Цей ефект був показаний в огляді відділення невідкладної допомоги лікарями, які виявили значне збільшення ймовірності госпіталізації, просто зменшуючи референтні значення сатурації від 94% до 92% у клінічних картах [25].

«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Стани, що можуть погіршувати прогноз та перебіг захворювання

- Гестаційний вік <37 тижнів
- Хронологічний вік <10 тижнів
- Постнатальний вплив сигаретного диму
- Грудне вигодовування менш ніж 2 місяці
- Затримка у розвитку
- Хронічні захворювання легенів
- Вроджені вади серця
- Хронічні неврологічні стани
- Імунодефіцити
- Корінні народи — аборигени, острів'яни, тихоокеанські і немовлята Маорі.

Коментар робочої групи. У нашій країні «корінні народи» можна замінити на національні меншини (наприклад, роми) та/або родини з низьким соціальним рівнем.

Будь-яка із зазначених нижче ознак є показанням для направлення в лікарню / виклику невідкладної педіатричної допомоги у дитини з гострим бронхіолітом або підозрою на гострий бронхіоліт:

- погане годування (<50% звичайного споживання рідини протягом попередніх 24 годин);
- млявість;
- апное в анамнезі;
- частота дихання >70/хв;
- наявність роздування крил носа та/або хрипіння;
- сильне втягування грудної клітки;
- ціаноз;
- сатурація $\leq 94\%$;
- невпевненість щодо діагнозу.

Клініцисти, які оцінюють необхідність направлення до лікарні (або повторного огляду спеціалістом первинної медичної допомоги), також повинні враховувати, чи мають справу з початком хвороби (коли стан може погіршитись з часом), чи з пізнім етапом хвороби (коли імовірно подальше поліпшення).

Показання для направлення до лікарні повинні бути завищені для пацієнтів зі значущими супутніми захворюваннями, немовлят віком менше трьох місяців або немовлят, народжених раніше 35 тижнів вагітності. Географічні фактори / труднощі транспортування та соціальні чинники також повинні враховуватись.

Показання до консультації зі спеціалістами інтенсивної терапії включають:

- нездатність підтримувати сатурацію на рівні більше 92% за допомогою оксигенотерапії;
- погіршення респіраторного статусу з ознаками наростання дихальної недостатності та/або виснаження;
- повторні епізоди апное.

8.2. Лікування в домашніх умовах та амбулаторно

При легкому перебігу захворювання це є можливим. Необхідно дотримуватись наступних вимог:

- батьки інформовані належним чином, компетентні, зможуть розпізнати ознаки погіршення стану;
- доступ до телефону/транспорту для надання допомоги за необхідності;
- лікар загальної практики, який контролюватиме стан дитини;
- надання батькам інформаційного буклета про захворювання.

8.2.1 Стани, що можуть погіршувати прогноз та перебіг захворювання

[«Clinical Practice Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012] оновлено:[«Guideline Infants and Children — Acute Management of Bronchiolitis», 10 January 2018]

9. Лікування

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Досліджувані аспекти включають безпосередні клінічні результати, розвиток наступних хронічних респіраторних симптомів, потребу у відвідуванні медичних установ, тривалість госпіталі-

зації, частоту повторних госпіталізацій, потребу в госпіталізації до дитячих відділень інтенсивної терапії (ПІТ). Розглядалися публікації з первинної ланки медичної допомоги, відділень невідкладної допомоги та ПІТ. Дані викладено на основі первинних результатів досліджень, якщо не зазначено інше.

9.1. Протівірусная терапія

Кокранівський систематичний огляд вивчав ефективність застосування рибавіріну через небулайзер у немовлят і дітей із захворюваннями нижніх дихальних шляхів, пов'язаними з РСВ-інфекцією [63]. Більшість досліджень виключали дітей із суттєвими супутніми захворюваннями. У межах огляду був конфлікт щодо гострої фази інфікування. Одне дослідження, у якому в якості плацебо через небулайзер використовували воду, припускає, що небулізований рибавірін зменшує тривалість госпіталізації і кількість днів механічної вентиляції легень. Проте вода, що випаровується, може сама чинити шкідливий вплив на механіку дихання [64]. Якщо виключити це дослідження, два рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), у яких в якості плацебо використовували фізіологічний розчин, вказують на відсутність ефекту в групі рибавіріну.

Небулізований рибавірін не рекомендується для лікування гострого бронхіоліту у немовлят.

Три РКД вивчали вплив небулізованого рибавіріну на хронічні респіраторні симптоми. Усі публікації були недостатньої якості з відсутністю сліпого розподілу на групи лікування, відсутністю плацебо-контролю, коротким періодом спостереження або дуже малою кількістю пацієнтів [65–67]. Наявної доказової бази недостатньо для формування рекомендацій щодо використання небулізованого рибавіріну для лікування залишкових респіраторних симптомів при бронхіоліті у віддаленому періоді.

9.2. Антибіотики [«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Не було виявлено сучасних досліджень щодо застосування антибіотиків у дітей з гострим бронхіолітом. Бактеріємія при РСВ-інфекції зустрічається рідко (див. розділ 7.5).

Антибіотикотерапія не рекомендується при лікуванні гострого бронхіоліту у немовлят.

Лікарі не повинні призначати антибактеріальні препарати немовлятам та дітям з бронхіолітом доки не встановлено супутню бактеріальну інфекцію або немає підозри на неї (рівень доказовості В, сила рекомендацій – сильна рекомендація)

Антибактеріальна терапія може застосовуватись у дітей з бронхіолітом, які потребують інтубації та механічної вентиляції легень при дихальній недостатності [172,173].

9.3. Інгаляційні бронходилататори

9.3.1. Агоністи бета-2-рецепторів [«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

У систематичному огляді 12 малих плацебо-контрольованих досліджень вісім не виявили клінічної користі інгаляційних бета-2-агоністів у немовлят з гострим бронхіолітом. Три дослідження продемонстрували короточасні позитивні ефекти (від 30 до 60 хвилин), що проявлялась різними показниками, такими як клінічна оцінка, частота дихання, частота серцевих скорочень та сатурація. В одному дослідженні спостерігався гірший клінічний результат у групі лікування. Використання бронходилататорів не вплинуло на частоту або тривалість госпіталізації. Хронічні респіраторні симптоми та потреба у повторній госпіталізації не розглядалися [68].

Інгаляційні бронходилататори з групи агоністів бета-2-рецепторів не рекомендуються для лікування гострого бронхіоліту у немовлят.

Одне дослідження у відділенні інтенсивної терапії продемонструвало невелике зменшення опору дихання після альбутеролу в одній групі та левальбутеролу в іншій групі, але лікування супроводжувалося клінічно вираженою тахікардією [62]. Така невелика зміна і такий значний побічний ефект не виправдовують рутинне використання альбутеролу.

[«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Деякі метааналізи та систематичні огляди [48–53] показали, що використання бронходилататорів може впливати на прояви хвороби, але не впливають на перебіг хвороби, потребу у госпіталізації та тривалість перебування у лікарні.

9.3.2. Антихолінергічні препарати

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Два недостатньо сильні дослідження повідомляють про відсутність користі при застосуванні небулайзерного іпратропію у немовлят з бронхіолітом [69,70].

Небулайзерний іпратропій не рекомендується для лікування гострого бронхіоліту у немовлят.

9.4. Небулайзерний адреналін

[«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Автори якісного багатоцентрового РКД зробили висновок, що у немовлят, госпіталізованих з гострим бронхіолітом, небулайзерний адреналін не впливає на загальний клінічний стан, потребу в оксигенотерапії, термін госпіталізації або частоту повторних госпіталізацій протягом одного місяця [71].

Хоча були ідентифіковані додаткові РКД, жодне з них не було достатньо якісним для включення.

Небулайзерний адреналін не рекомендується для лікування гострого бронхіоліту у немовлят.

У двох великих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях, у яких порівнювалась дія небулайзерного епінефрину та плацебо [65] та альбутеролу [66], показало, що використання епінефрину не впливає на тривалість лікування та інші показники.

Отримані докази демонструють, що епінефрин не треба використовувати у дітей з бронхіолітом, окрім випадків, коли він використовується як засіб невідкладної допомоги.

9.5. Протизапальні засоби

9.5.1. Інгаляційні кортикостероїди [«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Два РКД продемонстрували, що застосування інгаляційних кортикостероїдів у немовлят з бронхіолітом не впливає на тривалість перебування у лікарні, час зникнення симптомів або частоту повторних госпіталізацій з приводу захворювань дихальної системи протягом 12 місяців [72,73].

Інгаляційні кортикостероїди не рекомендуються для лікування гострого бронхіоліту у немовлят.

Останній Кокранівський систематичний огляд показав, що кортикостероїди не знижують значно амбулаторні звернення порівняно з плацебо (загальне відношення ризиків, 0,92; 95% ДІ 0,78–1,08; та відношення ризиків 0,86; 95% ДІ 0,7–1,06 відповідно) та не знижують тривалість перебування у стаціонарі (середня похибка -0,18 дня; 95% ДІ -0,39–0,04) [85].

У цьому огляді використані результати 17 досліджень, у яких взяли участь 2596 пацієнтів, та включені результати двох великих доказових рандомізованих досліджень, які не продемонстрували зниження частоти госпіталізацій при лікуванні кортикостероїдами порівняно з плацебо [69,86].

[«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Також використання кортикостероїдів може подовжувати виділення вірусу [17].

9.5.2. Системні кортикостероїди

Кокранівський систематичний огляд дійшов висновку, що пероральні системні кортикостероїди не зменшують тривалість госпіталізації з приводу гострого бронхіоліту у раніше здорових немовлят віком до 12 місяців [74].

Пероральні системні кортикостероїди не рекомендуються для лікування гострого бронхіоліту у немовлят.

Довготривалий ефект пероральних кортикостероїдів досліджувався за допомогою невеликого РКД (n=54) з контролем у віці п'ять років. Пероральний преднізолон, що призначався протягом перших семи днів гострого бронхіоліту, не призводив ні до запобігання хрипам, ні до запобігання розвитку астми до віку п'яти років [75]. Придатність цього дослідження обмежується тим, що в нього було включено дітей віком до двох років.

9.6. Антагоніст лейкотрієнових рецепторів (Монтелукаст)

Виявлено лише одне дослідження щодо застосування монтелукаста у дітей з бронхіолітом. Для дітей віком від 3-х до 36 місяців (медіана віку — дев'ять місяців), госпіталізованих з бронхіолітом/гострими хрипами, лікування монтелукастом протягом 28 днів (починаючи в межах семи днів від появи симптомів) значно збільшило кількість днів, вільних від симптомів, протягом

56-денного періоду (22% проти 4% плацебо, $p=0,015$). Вдалося зменшити денні (але не нічні) прояви кашлю [76]. Результати цього дослідження не можуть бути узагальнені для немовлят у Великобританії, де середній вік діагнозу бронхіоліту становить 4,6 місяця [72]. Тому існує недостатньо доказів для формування рекомендації.

9.7. Додаткові методи лікування у стаціонарі [«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

9.7.1. Фізіотерапія

Кокранівський систематичний огляд розглянув три РКД, присвячені фізіотерапії ділянки грудної клітки у немовлят з гострим бронхіолітом, що не перебувають на механічній вентиляції легень і не мають супутніх захворювань. Постукування і вібраційні методики не зменшують тривалості перебування в лікарні або потребу в оксигенотерапії, а також не поліпшують стан пацієнтів за шкалами клінічної оцінки важкості [77].

Фізіотерапія грудної клітки з використанням вібрації та постукування не рекомендується у дітей, госпіталізованих з гострим бронхіолітом, які не знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії.

9.7.2. Механічне відсмоктування слизу з порожнини носа [«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

Не було ідентифіковано клінічних досліджень, які оцінюють переваги механічного відсмоктування слизу з порожнини носа при гострому бронхіоліті. Експерти дійшли консенсусу в тому, що відсмоктування слизу з порожнини носа може покращити дихальний статус у немовлят з бронхіолітом [43].

Відсмоктування слизу з порожнини носа повинно використовуватися у новонароджених, госпіталізованих з гострим бронхіолітом, у яких утруднення дихання пов'язане із закладеністю носа.

[« Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis » from the American Academy of Pediatrics, October 2014] Відсмоктування слизу з носоглотки — дуже розповсюджена практика у дітей з бронхіолітом. Хоча очищення носових ходів може тимчасово зменшувати закладеність носа чи обструкцію верхніх дихальних шляхів, результати ретроспективного дослідження показали, що глибоке відсмоктування слизу [150] було пов'язане зі збільшенням тривалості перебування у стаціонарі дітей віком 2–12 місяців.

9.8. Підтримання балансу рідини / гідратація [«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis » from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

У немовлят з респіраторним дистресом можуть виникнути труднощі із годуванням через підвищену роботу дихання, виділення з носа та виснаження. Це ускладнює підтримку у них адекватного споживання рідини і гідратації. Загальноприйнятими стратегіями є більш часте годування малими порціями, використання назогастральних чи орогастральних зондів або внутрішньовенного харчування. В огляді літератури не було знайдено якісних доказів того, що регідратація за допомогою назогастрального зонду є більш або менш безпечною, ніж внутрішньовенна [78]. Експерти вважають, що назогастральне харчування у немовлят може бути варіантом вибору, якщо є ризик дегідратації [1].

Назогастральне харчування повинно розглядатися у немовлят з гострим бронхіолітом, які не можуть годуватися та підтримувати гідратацію перорально.

Лікарі повинні використовувати назогастральні зонди або призначати внутрішньовенну інфузію дітям, що не можуть вживати рідину перорально (рівень доказовості В, сила рекомендацій — сильна).

9.9. Кисень

9.9.1. Дихальна підтримка [«Clinical Practic Guideline: Bronchiolitis» NSW Kids and Families, 19 January 2012] оновлено:[«Guideline Infants and Children — Acute Management of Bronchiolitis», 10 January 2018]:

- Кисневу терапію слід вводити, коли сатурація кисню менша за 92%.
- Коротке зниження сатурації не є причиною для початку кисневої терапії. Слід розуміти, що діти з бронхіолітом можуть мати короткі епізоди легкого/помірного зниження сатурації до рівня менше 92%, які не обов'язково вказують на потребу в кисні.
- Подання кисню повинно бути припинене, коли сатурація кисню більша або дорівнює 92%.
- Підігрійтий та зволожений високопотіковий кисень або повітря через носові канюлі (HFNC) може бути наданий, якщо є прояви гіпоксії (сатурація кисню менше 92%) і помірної або виразної ретракції стінки грудної клітки.

[«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014]

Лікарі можуть не використовувати кисень, якщо сатурація оксигемоглобіном більше 90% у дітей та немовлят з бронхіолітом (рівень доказовості D, сила рекомендацій — слабкі (рекомендація ґрунтується на слабких доказах)).

9.9.2. Механічна вентиляція з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах і вентиляція з негативним тиском

Не було виявлено жодних досліджень, які містять дані про місце або терміни проведення механічної вентиляційної підтримки у лікуванні новонароджених з гострим бронхіолітом.

- Раннє обговорення з фахівцями дитячого відділення інтенсивної терапії та впровадження вентиляційної підтримки повинно розглядатись у всіх пацієнтів із серйозними дихальними розладами або апное.

9.10. Внутрішньолікарняні протоколи лікування

Було знайдено три дослідження, присвячені впливу впровадження внутрішньолікарняних протоколів лікування на тривалість госпіталізації новонароджених з гострим бронхіолітом. Невелика кількість описаних випадків і значні методологічні проблеми роблять ці дослідження непридатними для формування рекомендацій на їх основі [80–82].

9.11. Додаткові методи лікування в амбулаторних умовах

Не було виявлено жодних досліджень щодо ефективності парових інгаляцій, зволоження повітря, усунення закладеності носа, гомеопатичних засобів або будь-яких додаткових методів лікування у немовлят з гострим бронхіолітом.

10. Тривалість симптомів

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

10.1. Тривалість симптомів після гострого бронхіоліту

РКД, присвячене інгаляційним кортикостероїдам у немовлят з гострим бронхіолітом, повідомляє, що час, через який половина немовлят з групи плацебо залишається вільними від симптомів протягом 48 годин, становив 12 днів (95% ДІ 10–16 днів) [72].

Два когортні дослідження публікують інформацію про тривалість симптомів після гострого бронхіоліту. Перше, яке використовувало метод телефонних інтерв'ю двічі на тиждень, виявило, що середня тривалість захворювання становила 12 днів (95% ДІ 11–14 днів), при цьому 39% немовлят почували себе ще «не зовсім добре» через 14 днів, 18% — через 21 дня та 9% — через 28 днів [83]. Автори цього дослідження також запропонували скоротити подальші контакти зі спеціалістами у галузі охорони здоров'я, якщо батьки/опікуни повністю усвідомлюють потенційну тривалість гострих симптомів. Автори другого дослідження розділили симптоми на групи і повідомили, що середня тривалість кашлю становила 12 днів (міжквартильний діапазон 8–20 днів), хрипів — сім днів, утрудненого дихання — шість днів, погане годування спостерігалось протягом семи днів [16].

Батьки та опікуни повинні бути поінформовані про те, що близько половини немовлят без супутньої патології будуть вільними від симптомів через два тижні від початку гострого бронхіоліту, але невелика частка немовлят може мати певні симптоми протягом чотирьох тижнів.

Пошкодження війчастого епітелію зберігається протягом 13–17 тижнів після гострого бронхіоліту [8].

11. Критерії виписки з лікарні

[«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006]

11.1. Сатурація

Два дослідження показали, що у немовлят з бронхіолітом, які звертаються до лікарні, результати пульсоксиметрії істотно впливали на рішення щодо госпіталізації та виписки [84,85].

Не було виявлено якісних доказів щодо конкретних значень сатурації, на основі яких можна було б прийняти рішення про виписку, а також доказів того, чи повинне таке рішення ґрунтуватися на безперервному або періодичному моніторингу пульсоксиметрії.

Попередні рекомендації пропонують різні значення прийнятної нижньої межі сатурації при диханні атмосферним повітрям, які коливаються від 90 до 94%. Прийнятну тривалість десатурації також не визначено [11,12].

- У немовлят, які потребують додаткової оксигенотерапії, моніторинг сатурації повинен проводитись протягом 8–12 годин після відміни додаткової оксигенації (включаючи період нічного сну), щоб впевнитись у клінічній стабілізації стану, перш ніж приймати рішення про виписку.
- Немовлята із сатурацією >94% можуть розглядатися як кандидати на виписку.

11.2. Годування

Хоча анамнез відмови від годування є одним з основних факторів у прийнятті рішення про те, чи потребує немовля госпіталізації, не було встановлено жодних досліджень щодо використання годування як показання для безпечної виписки зі стаціонару [86]. Повідомляється, що у госпіталізованих немовлят з бронхіолітом обсяги перорального годування є вдвічі меншими порівняно зі здоровими дітьми.

- Госпіталізовані немовлята не повинні виписуватись, доки вони не зможуть підтримувати адекватний обсяг щоденного перорального годування (на рівні > 75% від звичайного обсягу).

12. Хронічні симптоми та віддалене спостереження

12.1. Хронічні симптоми

Встановлено зв'язок між гострим бронхіолітом та захворюваннями органів дихання у віддаленому періоді. Механізми цього невідомі. Існують сумніви, чи первинним уражаючим легені фактором є гострий бронхіоліт, чи існують фонові генетичні/екологічні умови, що сприяють схильності до захворювань органів дихання. Важкість перебігу гострого бронхіоліту можна розглядати як найкращий предиктор хронічних респіраторних симптомів [88].

12.2. Один рік

Два невеликі прогностичні когортні дослідження підтверджують високі показники рецидивуючих епізодів хрипів протягом 12 місяців після госпіталізації з приводу РСВ бронхіоліту [89,90]. Голландське дослідження (n=130) повідомляє про частоту рецидивних хрипів 61% у немовлят з ознаками порушеної прохідності дихальних шляхів на момент звернення, порівняно з 21% у дітей без ознак таких порушень [89]. Німецьке дослідження (n=126) повідомляє про частоту рецидивних хрипів 31% у немовлят, що госпіталізувались з РСВ бронхіолітом, порівняно з 3,6% у контрольній групі. При подальшому спостереженні немовлят з голландського дослідження визначалось загальне зменшення кількості епізодів хрипів протягом трьох років, але із сезонним збільшенням у зимові місяці [91].

12.3. Направлення до закладів вторинної ланки медичної допомоги

Не було виявлено жодних достовірних доказів, які б вказували, у яких випадках діти потребують направлення до установ вторинної ланки медичної допомоги через постбронхіолітичний кашель / хрипи.

12.4. Планові контрольні візити

Не було виявлено жодних доказів, що планові контрольні візити впливають на рівень батьківської стурбованості, частоту повторної госпіталізації, частоту позапланових звернень до спеціалістів первинної ланки медичної допомоги або госпіталізації до відділень невідкладної допомоги.

13. Обмеження передачі захворювання

При вивченні доказової бази щодо зменшення передачі захворювання необхідно враховувати ряд характеристик РСВ, які призводять до необхідності комплексного підходу:

- висококонтагіозний;
- передається, головним чином, за допомогою інфікованих секретів або через навколишні поверхні (шкіра, тканина, інші предмети);
- у краплинках слини, що утворюються при кашлі або чханні, вірус може поширюватися на відстань до двох метрів;
- проникає в організм через слизові оболонки очей, носа або рота;
- на поверхнях навколишнього середовища може зберігати життєдіяльність протягом 6–12 годин;

- через брудні руки може заноситись до очей або носа;
- знищується милом та водно-спиртовими гелями;
- імунокомпрометовані діти можуть виділяти вірус до трьох тижнів і довше.

13.1. В амбулаторних умовах

Не було виявлено жодних досліджень, які розглядали б ефективність заходів щодо зменшення поширення бронхіоліту в амбулаторних умовах.

13.2. У стаціонарі

Виявлено лише одне сучасне дослідження, яке вивчало ефективність заходів контролю передачі РСВ-інфекції [97]. Це дослідження вимірювало частоту випадків РСВ-інфекції, асоційованої із закладами охорони здоров'я (внутрішньогоспітальна інфекція, ВГІ) до і після впровадження програми інфекційного контролю на основі висновку експертів Центру контролю та профілактики захворювань [98]. Дослідження вивчало захворюваність на ВГІ РСВ і не мало на меті оцінити внесок різних компонентів програми інфекційного контролю. Реалізація програми у дитячій лікарні на 304 ліжка дозволила запобігти 10 випадкам ВГІ РСВ за сезон. Впровадження програми інфекційного контролю вважалося рентабельним зі співвідношенням витрат та користі 1:6. Це підтверджується даними контрольованого дослідження, що порівнювало чотири стратегії інфекційного контролю в педіатричних відділеннях загального профілю. За результатами дослідження, програма, яка включає лабораторну експрес-діагностику, когортний медсестринський догляд та використання халатів і рукавичок для всіх контактів з РСВ-інфікованими немовлятами, може значно знизити ризик ВГІ РСВ [52].

Рекомендації сформовані на основі ключових методик, що застосовуються в згаданих дослідженнях. Використання масок та захисних окулярів не досліджувалося.

13.2.1. Стратегія інфекційного контролю у палатах

- Персонал повинен знезаражувати руки (миття з милом або обробка за допомогою спиртового гелю) до і після догляду за хворими із симптомами респіраторних вірусних захворювань.
- Рукавички та одноразові фартухи (або халати) повинні використовуватися для будь-якого прямого контакту з пацієнтами або їхнім безпосереднім оточенням.
- Інфіковані пацієнти повинні бути розміщені в одномісних палатах. Якщо адекватні засоби ізоляції недоступні, поділ на когорти стаціонарних пацієнтів віком до двох років із симптомами захворювань дихальних шляхів повинен ґрунтуватися на лабораторному підтвердженні інфікування.
- І постачальники послуг, і медичний персонал повинні усвідомлювати, що особи з інфекціями верхніх дихальних шляхів можуть становити загрозу для немовлят високого ризику.
- Місцеві протоколи повинні обмежувати відвідування лікарні особами, що мають симптоми інфекції дихальних шляхів.

Працівники групи інфекційного контролю мають постійно проводити моніторинг дотримання заходів інфекційного контролю у відділеннях.

14. Профілактична терапія

14.1. Палівізумаб

14.1.1. Клінічна ефективність

Палівізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом до РСВ, ліцензованим для профілактики розвитку важких наслідків РСВ-інфекції. Препарат не перешкоджає інфікуванню РСВ.

Добре організоване РКД досліджувало ефективність п'яти ін'єкцій палівізумабу (15 мг/кг з 30-денним інтервалом взимку) у запобіганні госпіталізації з приводу підтверджених випадків РСВ-асоційованих респіраторних захворювань у немовлят, які народились у терміні 35 тижнів гестації та раніше, та немовлят віком до шести місяців, або дітей віком до 24 місяців з клінічним діагнозом бронхолегеневої дисплазії (БЛД), що потребують постійного лікування. Палівізумаб дозволив зменшити частоту госпіталізацій з РСВ-інфекцією у дітей із супутніми захворюваннями (ВР 55%, абсолютна RR 5,8%) (табл. 3). Ефект у групі дітей з БЛД був менш виразним, ніж у недоношених дітей без БЛД [99]. У субаналізі не було виявлено чіткої різниці щодо ефективності препарату у дітей, народжених у терміні ≤ 32 тижнів вагітності, порівняно з дітьми, народженими у терміні > 32 тижня [100].

Результати аналогічного РКД у немовлят віком до двох років з гемодинамічно значущими ВВС показало, що палівізумаб був ефективним для профілактики важких захворювань, викликаних РСВ (що проявляється статистично значущим зменшенням частоти госпіталізації з РСВ) [101]. Різниця у смертності, частоті переводу в ПІТ або необхідності у механічній вентиляції легень не було. При субаналізі різних груп хворих було виявлено, що статистично значущий ефект препарату спостерігався лише у дітей з ацидотичними вадами серця, що призвело до позитивних загальних результатів дослідження.

Клінічна перевага палівізумабу для окремих немовлят залишається нез'ясованою. Є дані на користь зменшення частоти госпіталізацій, пов'язаних із РСВ, у недоношених дітей. Немає доказів, що препарат запобігає зараженню, він не впливає на тривалість госпіталізації (у госпіталізованих немовлят), необхідність додаткової подачі кисню або механічної вентиляції (див табл. 4) та смертність [100].

Засновані на консенсусі професіоналів настанови Комітету з вакцинації та імунізації (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI), який консультує відділи охорони здоров'я Великої Британії, рекомендують використовувати палівізумаб у групах високого ризику, до яких, за визначенням Комітету, належать: діти до двох років із хронічним захворюванням легень, діти, що потребують домашнього використання пристроїв додаткової подачі кисню або тривалої додаткової оксигенації; діти молодше шести місяців з вродженими гемодинамічно значущими вадами серця з ліво-правим шунтуванням крові та/або легеневою гіпертензією; діти до двох років із важким вродженим імунодефіцитом [103].

14.1.2. Резюме використання

Місцеві групи експертів повинні розглядати випадки захворювання на індивідуальній основі.

- Рутинне застосування палівізумабу не рекомендується.
- Призначення палівізумабу може індивідуально розглядатися у наступних групах дітей віком до 12 місяців:
 - глибока недоношеність;
 - аціанотичні вроджені вади серця;
 - вроджені або набуті серйозні орфанні захворювання легень;
 - імунодефіцит.
- Місцевий провідний спеціаліст повинен працювати з відповідними командами фахівців, щоб визначити групи дітей, у яких використання палівізумабу може бути доцільним.

14.2. Імуноглобулін

Три РКД виявили, що гіперімунний РСВ глобулін (RSVIG) є ефективним у зменшенні частоти РСВ-асоційованих госпіталізацій у недоношених немовлят та дітей з бронхолегеневою дисплазією або вродженими вадами серця [107–109].

Терапія RSVIG не ліцензована для використання у Великій Британії.

15. Інформація для батьків та опікунів

15.1. Надання інформації

Не було виявлено жодних досліджень щодо надання інформації про бронхіоліт батькам та опікунам або впливів цієї інформації на рівень тривожності та використання медичних послуг. Рекомендації JCVI повідомляють, що батьки мають право отримувати інформацію про стан їхньої дитини, її лікування та прогноз [110].

Батьки та опікуни повинні отримувати інформацію про стан їхньої дитини, її лікування та прогноз (D).

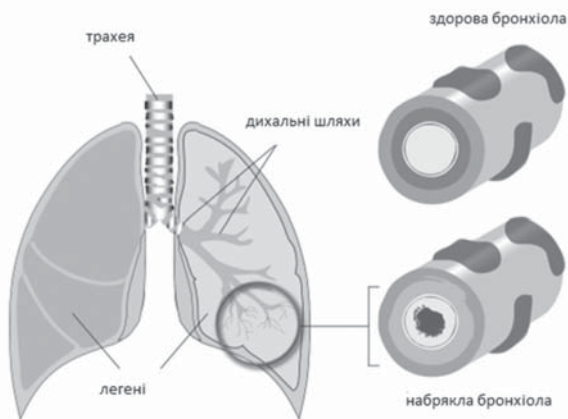
15.2. Інформаційний лист

Наступна інформаційна листівка для батьків та опікунів була підготовлена групою розробників рекомендацій на основі даних двох невеликих фокус-груп загальною кількістю сім матерів немовлят, госпіталізованих з бронхіолітом. Фокус-групи під керівництвом досвідченого фасилітатора у березні 2005 р. досліджували інформаційні потреби в момент захворювання. Буклет містить доказову інформацію, а також ґрунтується на клінічному досвіді мультидисциплінарної групи спеціалістів.

Інформація про бронхіоліт для батьків та опікунів

Що таке бронхіоліт?

Бронхіоліт — це коли найдрібніші повітряні шляхи у легенях вашої дитини (бронхіоли) набрякають. Це може призвести до ускладненого дихання у дитини. Як правило, причиною бронхіоліту є вірус, який називається «респіраторно-синцитіальний» (відомий як РСВ).



Майже всі діти перехворіють на РСВ до того часу, коли їм виповниться два роки. Це захворювання найбільш поширене протягом зимових місяців і, зазвичай, проявляється лише легкими симптомами застуди.

Більшість дітей одужують самостійно.

У деяких дітей, особливо дуже маленьких, можуть виникати труднощі з диханням або годуванням, вони можуть потребувати візиту до лікарні або госпіталізації.

Чи можу я запобігти бронхіоліту?

Ні. Вірус, який викликає бронхіоліт у немовлят, також викликає кашель і застуду у більш старших дітей та дорослих, тому дуже важко запобігти інфікуванню.

Які симптоми бронхіоліту?

- Бронхіоліт починається як звичайна застуда. У вашої дитини може з'явитися нежить, а інколи — також температура і кашель.
- Через кілька днів кашель у вашої дитини може посилюватися.
- Частота дихання у дитини може збільшуватись, дихання може стати шумним. Дитині може знадобитись більше зусиль, щоб дихати.
- Іноді, у дуже маленьких дітей, бронхіоліт може призвести до появи коротких пауз при диханні.
- По мірі утруднення дихання, ваша дитина, можливо, не зможе висмокотати звичайну кількість молока при годуванні грудьми або за допомогою пляшечки. Ви можете звернути увагу на меншу частоту зміни мокрих підгузків, ніж зазвичай.
- Симптоми можуть погіршуватись після годування, дитина може ставати дратівливою.

Як я можу допомогти своїй дитині?

- Якщо годування утруднене, спробуйте збільшити частоту грудного вигодовування або частіше пропонувати пляшечку з меншою кількістю молока чи суміші.
- Якщо у вашої дитини температура, ви можете дати їй парацетамол. Ви повинні дотримуватись інструкцій щодо застосування парацетамолу. Якщо ви не впевнені, спитайте у свого фармацевта, чи парацетамол підходить для вашої дитини, і яку дозу ви повинні дати.
- Якщо ваша дитина вже приймає ліки або інгалятори, слід продовжувати їх застосування. Якщо вам важко дати дитині ліки, зверніться за порадою до свого лікаря.
- Бронхіоліт викликаний вірусом, тому антибіотики не допоможуть.

Переконайтеся, що ваша дитина не піддається впливу тютюнового диму. Пасивне куріння може серйозно зашкодити здоров'ю дитини. Це додатково ускладнює дихання при бронхіоліті.

Як довго триває бронхіоліт?

- Більшість дітей з бронхіолітом одужують протягом двох тижнів. При цьому кашель може зберігатись ще кілька тижнів.
- Ваша дитина може повернутися до дитячого садка, як тільки почуватиметься достатньо добре (може нормально годуватись і дихання не є утрудненим).
- Як правило, немає необхідності у візиті до свого лікаря, якщо ваша дитина добре відновлюється. Якщо ви стурбовані перебігом захворювання у вашої дитини, обговоріть це з вашим лікарем або патронажним персоналом.

Коли слід звернутись за порадою?

Зв'яжіться зі своїм сімейним лікарем, якщо:

- ви стурбовані станом вашої дитини;

- ваша дитина має ускладнене дихання;
- ваша дитина з'їдає менше половини звичайної для неї кількості молока (або дитячого харчування) протягом двох-трьох прийомів їжі або підгузок залишається сухим протягом 12 годин;
- ваша дитина має високу температуру;
- ваша дитина здається дуже втомленою або дратівливою.

Викличте швидку за телефоном 103, якщо

Ваша дитина має серйозні труднощі з диханням, дитина бліда або спітніла;
Язик і губи вашої дитини синіють; або
Є тривалі паузи у диханні вашої дитини.

Що буде відбуватися у лікарні, якщо знадобиться відвезти туди дитину?

- У лікарні лікар або медсестра огляне вашу дитину.
- Лікар або медсестра перевірять дихання вашої дитини за допомогою спеціального пристрою, який називається пульсоксиметр. Він являє собою м'який датчик, який, як правило, обертається навколо пальця руки або ноги вашої дитини. Він вимірює рівень насичення крові киснем і допомагає лікарям і медсестрам оцінити стан дихання вашої дитини.
- Якщо ваша дитина потребує додаткової подачі кисню, вона буде здійснюватися через тонкі трубочки, що вставляються в ніс, або за допомогою маски.
- Якщо ваша дитина потребує допомоги при диханні або годуванні, може виникнути необхідність залишити її у лікарні.
- Ви зможете перебувати у лікарні разом з дитиною.
- Ваша дитина, найімовірніше, потребуватиме перебування у лікарні лише протягом кількох днів. Ви зможете забрати дитину додому, коли вона зможе адекватно годуватись і не потребуватиме кисневої підтримки.
- Щоб підтвердити причину бронхіоліту, слиз з носа дитини може бути взято на аналіз на РСВ. У лікарні важливо відокремити дітей з і без вірусу, щоб зупинити поширення вірусу.
- Вам доведеться обробляти руки спиртовим гелем або ретельно промивати і сушити після догляду за дитиною.
- Відвідування можуть бути обмежені, щоб запобігти поширенню інфекції.
- Якщо ваша дитина потребує допомоги з годуванням, їй можуть давати молоко через зонд. Це тонка пластикова трубка, яка ставиться у шлунок вашої дитини через ніс або рот. Для того, щоб зонд залишався на місці, його приклеюють пластирем до щоки вашої дитини. Цю трубку буде видалено, щойно ваша дитина зможе знову самостійно годуватися.
- Деяким дітям доведеться робити крапельниці, щоб забезпечити достатнє споживання рідини.
- У деяких дітей розвивається важке захворювання, і вони потребують інтенсивної терапії (можливо, в іншій лікарні).

Після виписки з лікарні

Пам'ятайте, що ви можете попросити поради у свого сімейного лікаря або патронажного працівника або зв'язатися з ними, якщо стан вашої дитини викликає у вас тривогу.

Чи станеться це знову?

Малоймовірно, що ваша дитина захворіє на бронхіоліт знову, хоча іноді таке трапляється.

Чи є якісь наслідки в майбутньому?

Ваша дитина може мати кашель та хрипи протягом ще деякого часу, але це поступово мине. Бронхіоліт, як правило, не викликає проблем з диханням у майбутньому.

16. Впровадження та аудит

16.1. Впровадження на місцях

Впровадження національних клінічних керівних принципів є обов'язком кожної Ради НСЗ та важливою частиною клінічного врядування. Очевидно, що кожна Рада не може впровадити кожну настанову негайно після публікації; з іншого боку, механізми впровадження повинні існувати з метою забезпечення контролю відповідності надаваної допомоги рекомендаціям та оцінки і, де це доречно, розбору будь-яких відхилень від клінічних настанов. До цих обговорень повинен бути залучений як клінічний персонал, так і керівництво. Для впровадження національних

рекомендацій в окремих лікарнях, підрозділах та практиках, а також для контролю за їх дотриманням можуть організовуватись місцеві заходи. Це може бути досягнуто різноманітними засобами, включаючи нагадування щодо певних клінічних проявів, продовження освіти і навчання, клінічний аудит.

16.2. Економічні наслідки

Цілком імовірно, що впровадження рекомендаційних настанов призведе до зменшення використання зайвих діагностичних процедур, зменшення використання ліків (включаючи палівіумаб) і зменшення використання фізіотерапії у немовлят з бронхіолітом. Ці заходи повинні бути замінені на запровадження швидкого тестування на РСВ у тих центрах, в яких наразі ця можливість відсутня.

16.3. Ключові моменти для аудиту

- Кількість екстрених направлень з первинної ланки медичної допомоги
- Частота госпіталізацій після звернення до відділення невідкладної допомоги
- Відсоток дітей, яким виконується рентгенографія грудної клітки
- Використання лікарських засобів
- Використання палівіумаба
- Використання фізіотерапії на ділянці грудної клітки
- Кількість центрів, де доступне швидке тестування на РСВ
- Інфекція сечовивідних шляхів у дітей з бронхіолітом віком <60 днів
- Тривалість перебування у лікарні
- Рівень внутрішньогоспітальних інфекцій
- Використання можливостей для ізоляції
- Частота повторних госпіталізацій після виписки

17. Перелік літератури

«Bronchiolitis in children. A national clinic guideline» Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2006

1. Paediatric Society of New Zealand. Wheeze and chest infection in infants under 1 year. Wellington: The Society; 2005. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.paediatrics.org.nz/documents/2005%20documents%20denise/guidelines/Wheezeendorsed.pdf>
2. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285–89.
3. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140(6):543–6.
4. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1065–9.
5. ISD Scotland. Number of hospital discharges with bronchiolitis in children 0–24 months in Scotland for the years ending December 2001
6. 2003. [statistical data]. Edinburgh: ISD Scotland; 2006.
7. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(7):586–90.
8. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Eng J Med* 2001;344(25):1917–28.
9. Wong Jy, Rutman A, O'Callaghan C. Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy. *Thorax* 2005;60(7):582–7.
10. Jariti T, Makela MJ, Vanto T, Ruuskanen O. The link between bronchiolitis and asthma. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(3):667–89.
11. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. *Arch Dis Child* 2002;87(6):546–7.
12. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. Evidence Report/ Technology Assessment Number 69. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/bronctp.htm>
13. Lakhanpaul M, Armon K, Eccleston P, MacFaul R, Smith S, Vyas H et al. An evidence based guideline for the management of children presenting with acute breathing difficulty. Nottingham: University of Nottingham; 2002. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.nottingham.ac.uk/paediatric-guideline/breathingguideline.pdf>
14. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994;71(5):463–9.
15. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004;180(8):399–404.
16. World Health Organization. Programme of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. Geneva: World Health Organization, 1990.
17. Court SD. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med J* 1973;49(577):771–6.
18. Plint AC, Johnson DW, Wiebe N, Bulloch B, Pusic M, Joubert G, et al. Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2004;11(4):353–60.

19. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(3):231—6.
20. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1999;81(3):231—4.
21. Dayan PS, Roskind CG, Levine DA, Kuppermann N. Controversies in the management of children with bronchiolitis. *Clin Pediatr Emerg Med* 2004;5(1):41—53.
22. Smyth RL, Openshaw P J. Bronchiolitis. *Lancet* 2006;368(9532):312—22.
23. Health Protection Scotland. Respiratory syncytial virus — RSV. [cited 28 August 2006]. Available from url:<http://www.hps.scot.nhs.uk/resp/respiratorysyncytialvirus-rsv.aspx?subjectid=118>
24. Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(9):874—9.
25. Koch A, Molbak K, Homoe P, Sorensen P, Hjuler T, Olesen ME, et al. Risk factors for acute respiratory tract infections in young Greenlandic children. *Am J Epidemiol* 2003;158(4):374—84.
26. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33—35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(9):815—20.
27. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6):865—70.
28. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(1):F64—8.
29. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart Bz. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002;91(5):593—8.
30. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003;143(5 Suppl 1):133—41.
31. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child* 2004;89(6):562—7.
32. Pedersen O, Herskind AM, Kamper J, Nielsen JP, Kristensen K. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92(2):240—2.
33. Dougherty NN, Meissner HC. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis: impact on epidemiology. *Paediatr Drugs* 2000;2(2):127—32.
34. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, Gahrn-Hansen B, Mordhorst CH, Norgaard-Pedersen B, et al. Respiratory syncytial virus infection—risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr* 2003;92(11):1314—21.
35. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993—2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr* 2004;4:25.
36. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001;85(6):463—8.
37. Koh yy, Jeong JH, Kim CK, Kim yK, Jee yK, Cho SH, et al. Atopic status and level of bronchial responsiveness in parents of children with acute bronchiolitis. *J Asthma* 2000;37(8):709—17.
38. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005;115(1):e7—14.
39. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Infeccion Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincytial Study Group, Law BJ, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11 Suppl):S193—201.
40. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron RA, Harrison LH, Alaska RSV Study Group. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaska Native children. *Pediatrics* 2002;109(2 Pt 1):210—6.
41. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, zuckerman M, Chaudhry S, et al. Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 2005;60(12):1039—44.
42. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):230—6.
43. Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996;74(1):50—2.
44. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2005. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.cincinnatichildrens.org/NR/rdonlyres/0B7B99D7-DB3E-4186-B2FC-71539E23421E/0/bronchiolitisguideline.pdf>
45. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57(Suppl 1):i1—24.
46. Maneker AJ, Petrack EM, Krug SE. Contribution of routine pulse oximetry to evaluation and management of patients with respiratory illness in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 1995;25(1):36—40.
47. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003;111(1):e45—51.
48. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126(2):212—9.
49. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335(8700):1259—61.
50. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145(2):151—5.
51. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335(8700):1259—61.
52. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Predictors of a normal chest x-ray in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(4):277—83.

53. Madge P, Paton Jy, McColl JH, Mackie PL. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992;340(8827):1079—83.
54. Mackie PL, McCormick EM, Williams C. Evaluation of Binax NOW RSV as an acute point-of-care screening test in a paediatric accident and emergency unit. *Commun Dis Public Health* 2004;7(4):328—30.
55. Reina J, Gonzalez Gardenas M, Ruiz de Gopegui E, Padilla E, Ballesteros F, Mari M, et al. Prospective evaluation of a dot-blot enzyme immunoassay (Directigen RSV) for the antigenic detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates of paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(11):967—71.
56. Woo PCy, Chiu SS, Seto W-H, Peiris M. Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 1997;35(6):1579—81.
57. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus infections in children and adults. *J Infect* 2002;45(1):10—7.
58. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(9):842—6.
59. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, Jr., McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(12):1207—14.
60. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113(6 Pt 1):1728—34.
61. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Muroto K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38(6):596—600.
62. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(11):963—7.
63. Martinez-Baylach J, Retana Castan A, Cubells Riero J. Clinical and epidemiological study of acute bronchiolitis in patients less than one year of age. *Acta Pediatr Esp* 2004;62(7):275—280.
64. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2004*. London: Wiley.
65. Moler FW, Bandy KP, Custer JR. Ribavirin therapy for acute bronchiolitis: need for appropriate controls. *J Pediatr* 1991;119(3):509—10.
66. Rodriguez WJ, Arrobio J, Fink R, Kim HW, Milburn C. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(5):469—74.
67. Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med* 2001;95(4):275—80.
68. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 2002;122(3):935—9.
69. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(2):127—37.
70. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr* 1995;15(1):77—84.
71. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997;38(8):326—8.
72. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349(1):27—35.
73. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82(2):126—30.
74. Wong Jy, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000;15(2):388—94.
75. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. London: Wiley.
76. van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(2):92—6.
77. Bisgaard H, Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):379—83.
78. Perrotta C, Ortiz z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2005*. London: Wiley.
79. Kennedy N, Flanagan N. Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2005;90(3):320—1.
80. Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(6):424—8.
81. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104(6):1334—41.
82. Wilson SD, Dahl BB, Wells RD. An evidence-based clinical pathway for bronchiolitis safely reduces antibiotic overuse. *Am J Med Qual* 2002;17(5):195—9.
83. Simpson DD, Baldwin RL, Turner LW. Knowledge versus practice: the necessity of education for successful guideline implementation. *J Ark Med Soc* 2003;99(12):386—9.
84. Swingler GH, Hussey GD, zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(10):997—1000.
85. Brown L, Dannenberg B. Pulse oximetry in discharge decision-making: a survey of emergency physicians. *Can J Emerg Med* 2002;4(6):388—93.
86. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):527—30.
87. Hewson PH, Humphries SM, Robertson DM, McNamara JM, Robinson MJ. Markers of serious illness in infants under six months old presenting to a children's hospital. *Arch Dis Child* 1990;65:750—6.
88. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2000;137:523—6.

89. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(1):56—61.
90. Bont L, Van Aalderen WMC, Versteegh J, Brus F, Draaisma JTM, Pekelharing-Berghuis M, et al. Airflow limitation during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection predicts recurrent wheezing. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(3):277—82.
91. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002;20(5):1277—83.
92. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JM, Van Diemen- Steenvoorde RA, et al. Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Thorax* 2004;59(6):512—6.
93. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, De Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000;89(6):654—60.
94. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354(9178):541—5.
95. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):137—41.
96. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(2):155—60.
97. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the «Cold War» has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):590—6.
98. Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 2000;106(3):520—6.
99. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR Recomm Rep* 1997;46(RR-1):1—79. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00045365.htm>
100. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531—7.
101. U.S. Food and Drug Administration. Palivizumab. Annotated clinical review of biological license application. Rockville (MD): The Agency
102. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532—40.
103. Centre for Evidence-Based Medicine. Stats calculator. [cited 19 September 2006]. Available from url: <http://www.cebm.utoronto.ca/practise/ca/statscal/>
104. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minutes of the meeting held on Wednesday 22 June 2005. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/mins220605.htm>
105. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(4): F286—9.
106. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology; 2001.
107. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1034—41.
108. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993 Nov 18;329(21):1524—30.
109. Simoes EA, Sondheim HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998;133(4):492—9.
110. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997 Jan;99(1): 93—9.
111. General Medical Council. Good medical practice. London: The Council; 2001. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.gmc-uk.org/guidance/library/GMP.pdf>

«Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis» from the American Academy of Pediatrics, October 2014

1. American Academy of Pediatrics Sub-committee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118 (4):1774—1793
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Bronchiolitis in Infants and Children. Evidence Report/ Technology Assessment No. 69. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication No. 03— E014
3. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(10):857—862
4. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus activity — United States, July 2011-January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(8):141—144
5. Greenough A, Cox S, Alexander J, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2001;85(6):463—468
6. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol*. 1973;98(4):289—300
7. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(suppl 2):S40-S44, discussion S44-S45
8. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979—1997. *J Infect Dis*. 2001; 183(1):16—22
9. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):950—955

10. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009. *Pediatrics*. 2013;132(1):28–36
11. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132(2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/132/2/e341
12. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the «Cold War» has not ended. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2): 590–596
13. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154(1):55–61
14. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 2004;114(3):874–877
15. Ricart S, Marcos MA, Sarda M, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(5):456–463
16. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1991;145(2):151–155
17. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986;315(2):77–81
18. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, et al; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2012;130(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/130/3/e492
19. Prescott WA Jr, Hutchinson DJ. Respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations: is it something worth considering in cystic fibrosis and immunosuppression? *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011;16(2):77–86
20. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(6):371–379
21. Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):531–543
22. Iliff A, Lee VA. Pulse rate, respiratory rate, and body temperature of children between two months and eighteen years of age. *Child Dev*. 1952;23(4):237–245
23. Rogers MC. Respiratory monitoring. In: Rogers MC, Nichols DG, eds. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996:332–333
24. Berman S, Simoes EA, Lanata C. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child*. 1991;66(1):81–84
25. Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770):1011–1018
26. Bonafide CP, Brady PW, Keren R, Conway PH, Marsolo K, Daymont C. Development of heart and respiratory rate percentile curves for hospitalized children. *Pediatrics*. 2013;131(4). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/131/4/e1150
27. Margolis P, Gadowski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998;279(4):308–313
28. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(5):427–435
29. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 1999;104(3 pt 1): 463-467
30. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011;128(2):246–253
31. Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI. Lack of predictive value of tachypnea in the diagnosis of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):406–409
32. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(2): 111–118
33. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700–706
34. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr*. 1992;121(3):348–354
35. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126(2):212–219
36. Chan PW, Lok FY, Khatijah SB. Risk factors for hypoxemia and respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33(4):806–810
37. Roback MG, Baskin MN. Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(1):9–11
38. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987;79(6):939–945
39. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. 2012;2(4):202–209
40. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):527–530
41. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge
42. N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 1990;26 (4):209–211
43. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132(5). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/132/5/e1194
44. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*. 2009;155(5):728–733
45. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48(4):441–447
46. Garcia CG, Bhoore R, Soriano-Fallas A, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/6/e1453

47. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998;351(9100):404—408
48. Schuh S, Lalani A, Allen U, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150(4):429—433
49. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(11):1166—1172
50. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997;100(2 pt 1):233—239
51. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(10):957—964
52. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):127—137
53. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342—349
54. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):39—45, quiz 45
55. Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, Friese S, Robbins D, Rothenberg SJ. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med*. 2008;15(4):305—313
56. Scarlett EE, Walker S, Rovitelli A, Ren CL. Tidal breathing responses to albuterol and normal saline in infants with viral bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2012;25(4):220—225
57. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001266
58. Mallo J, Barrieto L, Girardi G, et al. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. *Pediatr Pulmonol*. 1987;3(5):298—303
59. Lines DR, Kattampallil JS, Liston P. Efficacy of nebulized salbutamol in bronchiolitis. *Pediatr Rev Commun*. 1990;5(2):121—129
60. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *Am J Dis Child*. 1992;146(4):412—418
61. Chavasse RJPG, Seddon P, Bara A, McKean MC. Short acting beta2-agonists for recurrent wheeze in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD002873
62. Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol [ISRCTN47364493]. *Crit Care*. 2002;6(2):160—165
64. Levin DL, Garg A, Hall LJ, Slogic S, Jarvis JD, Leiter JC. A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):598—604
65. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD006619
66. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d1714
67. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2003;349(1):27—35
68. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild to moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2003;142(5):509—514
69. Skjervan HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2286—2293
70. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al; Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2079—2089
71. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001506
72. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J*. 1996;9(4):725—732
73. Sood N, Bennett WD, Zeman K, et al. Increasing concentration of inhaled saline with or without amiloride: effect on mucociliary clearance in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):158—163
74. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):36—40
75. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006458
76. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014;133(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/133/1/e8
77. Wu S, Baker C, Lang ME, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):657—663
78. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yakscoe S, Zorc JJ. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):664—670
79. Sharma BS, Gupta MK, Rafik SP. Hypertonic (3%) saline vs 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013;50(8):743—747
80. Silver AH. Randomized controlled trial of the efficacy of nebulized 3% saline without bronchodilators for infants admitted with bronchiolitis: preliminary data [abstr E-PAS2014:2952.685]. Paper presented at: Pediatric Academic Societies Annual Meeting; May 3—6, 2014; Vancouver, British Columbia, Canada
81. Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/3/e520
82. Luo Z, Liu E, Luo J, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int*. 2010;52(2):199—202
83. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122(6):2015—2020

84. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002178
85. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002886
86. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD001955
87. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6):CD004878
88. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al; Bronchiolitis Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis [published correction appears in *N Engl J Med* 2008;359(18): 1972]. *N Engl J Med.* 2007;357(4):331–339
89. Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2130–2133
90. Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005076
91. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J.* 2007;29(3):587–595
92. Giembycz MA, Kaur M, Leigh R, Newton R. A Holy Grail of asthma management: to-ward understanding how long-acting beta (2)-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Br J Pharmacol.* 2008;153(6):1090–1104
93. Kaur M, Chivers JE, Giembycz MA, Newton R.
94. R. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists synergistically enhance glucocorticoid-dependent transcription in human airway epithelial and smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 2008;73(1):203–214
95. Holden NS, Bell MJ, Rider CF, et al. β 2- Adrenoceptor agonist-induced RGS2 expression is a genomic mechanism of bronchoprotection that is enhanced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(49):19713–19718
96. Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 2002; 140(1): 27–32
97. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr.* 2005;94(7):866–871
98. Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2004;46(5):539–544
99. Mesquita M, Castro-Rodriguez JA, Heinichen L, Farina E, Iramain R. Single oral dose of dexamethasone in outpatients with bronchiolitis: a placebo controlled trial. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009; 37(2):63–67
100. Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics.* 2013;132(4). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/132/4/e810
101. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics.* 2003;111(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/1/e45
102. Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, et al; Bronchiolitis Study Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(2):99–103
103. Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008;121(3):470–475
104. Cunningham S, McMurray A. Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2012;97(4):361–363
105. Anaesthesia UK. Oxygen dissociation curve. Available at: <http://www.anaesthesiauk.com/SearchRender.aspx?DocId=1419&Index=D%3a%dtSearch\UserData\UK&HitCount=19&hits=4+5+d+e+23+24+37+58+59+a7+a8+14a+14b+17e+180+181+1a9+1aa+1d4> Accessed July 15, 2014
106. McBride SC, Chiang WW, Goldmann DA, Landrigan CP. Preventable adverse events in infants hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics.* 2005;116(3):603–608
107. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, et al; Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. *J Pediatr.* 1999;135(5): 580–586
108. Gavlak JC, Stocks J, Laverty A, et al. The Young Everest Study: preliminary report of changes in sleep and cerebral blood flow velocity during slow ascent to altitude in unacclimatised children. *Arch Dis Child.* 2013;98(5):356–362
109. O’Neil SL, Barysh N, Setear SJ. Determining school programming needs of special population groups: a study of asthmatic children. *J Sch Health.* 1985;55 (6):237–239
110. Bender BG, Belleau L, Fukuhara JT, Mrazek DA, Strunk RC. Psychomotor adaptation in children with severe chronic asthma. *Pediatrics.* 1987;79(5):723–727
111. Rietveld S, Colland VT. The impact of severe asthma on schoolchildren. *J Asthma.* 1999;36(5):409–417
112. Sung V, Massie J, Hochmann MA, Carlin JB, Jansen K, Robertson CF. Estimating inspired oxygen concentration delivered by nasal prongs in children with bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2008;44 (1–2):14–18
113. Ross PA, Newth CJL, Khemani RG. Accuracy of pulse oximetry in children. *Pediatrics.* 2014;133(1):22–29
114. Hasselbalch KA. Neutralitätsregulation und reizbarkeit des atemzentrums in ihren Wirkungen auf die koklensäurespannung des Blutes. *Biochem Ztschr.* 1912;46:403–439
115. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):106–109
116. Rojas MX, Granados Rugeles C, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1): CD005975
117. Mitka M. Joint commission warns of alarm fatigue: multitude of alarms from monitoring devices problematic. *JAMA.* 2013;309(22):2315–2316
118. Bowton DL, Scuder PE, Harris L, Haponik EF. Pulse oximetry monitoring outside the intensive care unit: progress or problem? *Ann Intern Med.* 1991;115(6):450–454
119. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1988;82(2):199–203

120. Voepel-Lewis T, Pechlavanidis E, Burke C, Talsma AN. Nursing surveillance moderates the relationship between staffing levels and pediatric postoperative serious adverse events: a nested case-control study. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(7):905–913
121. Bajaj L, Turner CG, Bothner J. A randomized trial of home oxygen therapy from the emergency department for acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;117(3):633–640
122. Tie SW, Hall GL, Peter S, et al. Home oxygen for children with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2009;94(8):641–643
123. Halstead S, Roosevelt G, Deakynne S, Bajaj L. Discharged on supplemental oxygen from an emergency department in patients with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2012;129(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/129/3/e605
124. Sandweiss DR, Mundorff MB, Hill T, et al. Decreasing hospital length of stay for bronchiolitis by using an observation unit and home oxygen therapy. *JAMA Pediatr*. 2013;167(5):422–428
125. Flett KB, Breslin K, Braun PA, Hambidge SJ. Outpatient course and complications associated with home oxygen therapy for mild bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;133(5): 769–775
126. Gauthier M, Vincent M, Morneau S, Chevalier I. Impact of home oxygen therapy on hospital stay for infants with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2012;171(12):1839–1844
127. Bergman AB. Pulse oximetry: good technology misapplied. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):594–595
128. Sandweiss DR, Kadish HA, Campbell KA. Outpatient management of patients with bronchiolitis discharged home on oxygen: a survey of general pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(5):442–446
129. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009;103(10):1400–1405
130. Milesi C, Baleine J, Matecki S, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2013;39(6): 1170]. *Intensive Care Med*. 2013;39(6): 1088–1094

ВНИМАНИЕ! ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

Изменения в оформлении списка литературы

Первый (основной) вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту. Список литературы приводится латиницей. Источники на украинском и русском языках приводятся в том виде, в каком они размещены и регистрируются на английских страницах сайтов журналов. Если источник не имеет аналога названия на английском языке — он приводится в транслитерации. Такое оформление списка литературы необходимо для анализа статьи и ссылок на авторов в международных наукометрических базах данных, повышения индекса цитирования авторов.

Второй вариант повторяет первый, но источники на украинском и русском языках подаются в оригинальной форме. Этот вариант необходим для оформления электронных версий журнала на русской и украинской страницах, цитированности в кириллических наукометрических базах.

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций», оформление списка литературы осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), который может использоваться в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

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

Книга

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

Глава в книге

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.

Интернет-ресурс

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



28-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

1-3

ЖОВТНЯ

2019

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15

Ⓜ Лівобережна



Білет на сайті
www.publichealth.com.ua
Ваш промокод **MEDEXPERT**

У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

«ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2019»

Організатори:



Проходить одночасно:



VII Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму MTEC.Київ 2019



АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНИЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліт, укуси тварин, тяжкі денгальвеоларні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомієліт. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину діяної речовини. 1 флакон містить стерильну суміш (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксициліну-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (максиліт, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі денгальвеоларні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомієліт; внутрішньочерепні інфекції; інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт, органи малого таза; голова та шию; жовчні шляхи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуваннями інших β-лактамінів

агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобілярної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екфоліативний дерматит, гострий генералізований екземаатозний пустульоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалури. **Виробник:** ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.
1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксициліну-К 1000 та Амоксициліну-К 625.
2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксициліну-К, Амоксициліну-К 625 та Амоксициліну-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів).
Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксициліну-К 1000, Амоксициліну-К 625, Амоксициліну-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.Л.: № УА/10556/01/01 необмежений з 12.03.2015 р.; № УА/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № УА/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 22.04.19.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Йодомарин®

калію йодид



ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:



• у період вагітності; • у період годування груддю; • у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200).

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмальгліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів. ** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2018 р. UA_Jod_04-2019_V1_Press. Затверджено до друку 30.01.2019 р.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я