

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

4(100)/2019

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2019

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

ESCMID
EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

ОРГАНІЗАТОРИ CME
CME ORGANIZERS

siyemi

Група компаній
ME
МедЕксперт

antibiotic-congress.com

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odessa, Ukraine)
Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)
Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)
Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)
Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)
Veres Gabor (Budapest, Hungarian)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
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)
Mizernitckiy Yu.L. (Moscow, Russia)
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)
Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Osidak L.V. (St. Petersburg, Russia)
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)
Pilosoff 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)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 IIP from 15.03.2019 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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.5 from 15.05.2019

Passed for printing 27.05.2019

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.30.05/01 from 30.05.2019
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
© Bakhtiyarova D.O., 2019

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal 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, ПИИЦ, 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 «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kiev 2019

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проєкту Д.О. Бахтиярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказом МОН України № 612 від 07.05.2019 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включений у категорію Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Протокол №5 от 15.05.2019 г.

Підписано до друку 27.05.2019 р.

Адреса для листування:

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 30.05/01 від 30.05.2019
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2019

© Бахтиярова Д.О., 2019

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

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

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включений у наукометричні, реферативні та пошукові бази даних: MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИHЦ, Science index (eLIBRARY.RU) та Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» присвоюється DOI

Київ 2019

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**

Науково-практичний педіатричний журнал

**СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ.
УКРАИНА**

Научно-практический педиатрический журнал

**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**

Scientific and Practical Journal

4(100)/2019

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чернишук С.С., Адамовська О.А., Жовнір В.А.
Гостре пошкодження нирок у новонароджених після хірургічної корекції патології дуги аорти

Исаев И.И., Гаджиева Ф.Ф., Фаталиева М.М.
Состояние временных параметров сердечного ритма у детей с малыми аномалиями сердца

Ортеменка Є.П., Андрійчук Т.Р., Солонар Я.Л., Січкач І.Б., Питлик-Ященко М.О., Друмова Н.С.
Діагностична інформативність клінічних маркерів у верифікації гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів у дітей

Кожокар С.В., Метрэгунэ Н.Г., Бикир-Тхорак Л.И.
Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей

Власова О.В., Безруков Л.О., Колоскова О.К.
Клініко-епідеміологічний аналіз материнських чинників схильності до неонатального сепсису за умов різного екологічного впливу

Белоусова О.Ю., Кирьянчук Н.В., Павленко Н.В., Сысун Л.А.
Эхосонографическое исследование желудка у детей с сочетанными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хронической гастродуоденальной патологией

ОГЛЯДИ

Добрянський Д.О., Меньшикова А.О., Борисюк О.П.
Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят

Ванханова Т.О.
Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури)

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

8 Chernyshuk S.S., Adamovska O.A., Zhovnir V.A.
Acute kidney injury in neonates after plasty of the aortic arch

12 Isayev I.I., Hajiyeva F.F., Fataliyeva M.M.
Condition of time parameters of heart rhythm in children with small anomalies of the heart

18 Ortemenka Ye.P., Andriychuk T.R., Solonar Ya.L., Sichkar I.B., Pitlik-Yashenko M.A., Drumova N.S.
Diagnostic information of clinical markers in the verification of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract in children

24 Cojocar S.V., Metregune N.G., Bikir-Tkhoryak L.I.
Perinatal Programming of Hypertension and Obesity in Children

33 Vlasova O.V., Bezrukov L.O., Koloskova O.K.
Clinical and epidemiological analysis of maternal factors of propensity to neonatal sepsis under conditions of different environmental impact

38 Belousova O.Yu., Kirianchuk N.V., Pavlenko N.V., Sysun L.A.
Echasonographic investigation of stomach in children with combined gastroesophageal reflux disease and chronic gastroduodenal pathology

REVIEWS

43 Dobryansky D.O., Menshykova A.O., Borysuk O.P.
Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

53 Vanhanova T.
Passive smoking during pregnancy and its consequences for newborn children. current state of problem (literature review)

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

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Stetsenko T., Savchenko O.,
N. Salan, I. Holovatyuk
Huntington's chorea in a child. The first description of the disease in Ukraine. Proper observation

Душар М.І., Акоюн Г.Р., Макух Г.В.,
Лук'яненко Н.С., Гнатейко О.З.
Синдром Нунан внаслідок мутації р.Ser257Leu у гені *RAF1* (клінічний випадок)

Ризничук М.О., Пішак В.П.,
Крецу Т.М., Дмитрук В.П., Костів М.І.
Клінічний випадок неповної форми синдрому Вольфрама

Фоменко Н.М., Синоверська О.Б.,
Цимбаліста О.Л., Вовк З.В., Березна Т.Г.,
Семкович Я.В., Сем'янчук В.Б.,
Бобрикович О.С., Томащук Ю.С.
Нейрофіброматоз I типу на Прикарпатті. Випадок гігантської нейрофіброми у дитини

ЛЕКЦІЇ

Бережний В.В.
Сучасні технології у лікуванні риносинуситів у дітей (лекція)

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Гастроентерити у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах

CLINICAL CASE

60 Стеценко Т.І., Савченко О.І.,
Салан Н.З., Головатюк І.В.
Хорея Гентингтона у дитини. Перше описання хвороби у дитини в Україні. Власне спостереження

66 Dushar M.I., Akopyan H.R., Makukh G.V.,
Lukyanenko N.S., Gnateyko O.Z.
Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene *RAF1* (clinical case)

71 Ryznychuk M.A., Pishak V.P.,
Kretsu T.N., Dmitruk V.P., Kostiv M.I.
Clinical case of incomplete form of Wolfram Syndrome

75 Fomenko N.M., Synoverska O.B.,
Tsymbalista O.L., Vovk Z.V., Berezna T.H.,
Semkovych Ya.V., Semianchuk V.B.,
Bobykovych O.S., Tomashchuk Yu.S.
Neurofibromatosis type I in the Precarpathian region. The case of giant neurofibroma of a child

LECTURES

79 Berezhnyy V.V.
Modern Technologies in Rhinosinusitis Treatment in Children (lecture)

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

88 **Gastroenteritis in Children. Evidence-based clinical guidelines**

Журнал «Современная педиатрия» реферировується и индексируется





11.10.2019

**III науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

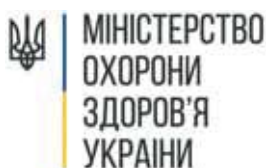
м. Київ, вул. Антоновича 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість On-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



ДЕПАРТАМЕНТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



ОРГАНІЗАТОРИ:



siyemi

УДК 615.035.1 615.272.1 616-08-035

С.С. Чернишук, О.А. Адамовська, В.А. Жовнір

Гостре пошкодження нирок у новонароджених після хірургічної корекції патології дуги аорти

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):8-11; doi 10.15574/SP.2019.100.8

For citation: Chernyshuk SS, Adamovska OA, Zhovnir VA. (2019). Acute kidney injury in neonates after plasty of the aortic arch. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 8-11. doi 10.15574/SP.2019.100.8**Мета:** аналіз частоти розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених, яким проводилося хірургічне втручання з приводу корекції патології дуги аорти; дослідження впливу ГПН на післяопераційний перебіг та смертність у даній категорії пацієнтів.**Матеріали і методи.** На базі ДУ «НПМЦДКК» у період з 07.01.2015 по 15.12.2015 було прооперовано 120 новонароджених з вродженими вадами серця. Серед них 25 пацієнтів мали патологію дуги аорти: у 8 (32%) була ізольована коарктація аорти, а у 17 (68%) — комбінація коарктації аорти з іншими вродженими вадами серця. Вивчали зміни рівня креатиніну в сироватці крові. Досліджували частоту виникнення ГПН, фактори ризику та ускладнення його виникнення.**Результати.** У 53% (n=63) прооперованих новонароджених розвинулося ГПН. У пацієнтів з патологією дуги аорти ГПН розвинулась у 80% (n=20) випадків. Новонароджені діти, у яких корекція дуги аорти проводилась без використання штучного кровообігу, мали розвиток ГПН у 72% (n=13), а у пацієнтів, прооперованих в умовах штучного кровообігу, — у 100% (n=7). Новонароджені, які мали дане ускладнення, частіше потребували інотропної підтримки та ШВЛ на доопераційному етапі. Також вони мали вищий рівень концентрації креатиніну в плазмі крові та частіше мали ГПН вже до оперативного втручання.

У післяопераційному періоді 9 (45%) пацієнтів з ГПН мали ураження AKIN 1; 2 (10%) — AKIN 2; 9 (45%) — AKIN 3. Вони потребували більшого часу на ШВЛ, інотропної підтримки та перебування у відділенні інтенсивної терапії. Застосування аміноглікозидів у післяопераційному періоді не мало суттєвого впливу на розвиток ГПН.

Висновки. Новонароджені діти після корекції вроджених вад серця, особливо патології дуги аорти, належать до групи високого ризику розвитку ГПН. Важкий передопераційний стан дитини та особливості хірургічного втручання при даній патології обумовлюють високу вірогідність пошкоджуючого впливу на нирки. У післяопераційному періоді пацієнти з ГПН потребують більш тривалої ШВЛ, інотропної підтримки; у них подовжується строк перебування у відділенні інтенсивної терапії та термін госпіталізації загалом, вищі ризики летального наслідку.**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, штучний кровообіг, коарктація аорти, вроджена вада серця.

Acute kidney injury in neonates after plasty of the aortic arch

S.S. Chernyshuk, O.A. Adamovska, V.A. Zhovnir

Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

The purpose of study was to hold the single-center study of the incidence of acute kidney injury (AKI) in newborns that underwent surgical correction of the aortic arch pathology and make the prospective analysis of the effect of AKI on postoperative course and mortality in this category of patients.**Material and methods.** From 07.01.2015 to 15.12.2015, 120 newborns with congenital heart diseases had undergone cardiac surgery in the Ukrainian Children's Cardiac Center. Among them, 25 patients had pathology of the aortic arch. Of these, 8 (32%) newborns had isolated coarctation of the aorta, and 17 (68%) patients had a combination of coarctation of the aorta with other congenital heart defects. Based on the change in serum creatinine level, we studied the incidence of AKI, risk factors and complications that possibly may emerge due to its occurrence.**Results and discussion.** According to our data, the AKI has emerged in 53% (n = 63) of newborns that underwent the cardiac surgery. Meanwhile patients with pathology of the aortic arch showed up with the acute kidney injury in 80% (n = 20) cases. The incidence of AKI in newborns, in whom the aortic arch was corrected without the use of cardiopulmonary bypass, was 72% (n = 13). At the same time among the patients that underwent the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, AKI appeared in 100% (n = 7) of cases. We noted that newborns with AKI more often required inotropic support and mechanical ventilation during the preoperative stage. Also, the level of serum creatinine concentration was higher, and they often developed acute renal failure before surgery. In the postoperative period, among patients with acute renal failure, 9 (45%) had injury AKIN 1, 2 (10%) had AKIN 2 and 9 (45%) had AKIN 3. They required inotropes, prolonged mechanical ventilation and staying in intensive care. The use of aminoglycosides in the postoperative period did not have a significant impact on the emerge of AKI.**Conclusions.** Newborns are at high risk of developing acute kidney injury after repair of congenital heart defects. Critical preoperative health condition and special features of surgical intervention in this pathology introduce the danger of a damaging effect on the kidneys. Throughout the study of this problem, we came to the conclusion that in the postoperative period patients with acute kidney injury require longer mechanical ventilation, inotropic support; they prolong the length of stay in the intensive care unit and, in general, the length of hospitalization, and have the high risk of death.**Key words:** acute kidney injury, cardiopulmonary bypass, coarctation of the aorta, congenital heart disease.

Острое повреждение почек у новорожденных после хирургической коррекции патологии дуги аорты

С.С. Чернышук, О.А. Адамовская, В.А. Жовнір

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев, Украина

Цель: анализ частоты развития острого повреждения почек (ОПН) у новорожденных, которым проводилась хирургическая коррекция патологии дуги аорты; изучение влияния ОПН на послеоперационное течение и смертность в данной категории пациентов.**Материалы и методы.** На базе ГУ «НПМЦДКК» в период с 07.01.2015 по 15.12.2015 было прооперировано 120 новорожденных с врожденными пороками сердца. Среди них 25 пациентов имели патологию дуги аорты: у 8 (32%) была изолированная коарктация аорты, а у 17 (68%) — комбинация коарктации аорты с другими врожденными пороками сердца. Основываясь на изменении уровня креатинина в сыворотке крови, изучали частоту возникновения ОПН, факторы риска и осложнения вследствие его возникновения.**Результаты.** У 53% (n=63) прооперированных новорожденных развилось ОПН. У пациентов с патологией дуги аорты ОПН развилась в 80% (n=20) случаев. Новорожденные дети, у которых коррекция дуги аорты проводилась без использования искусственного кровообращения, имели развитие ОПН в 72% (n=13) случаев, а у пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, — в 100% (n=7). Новорожденные с данным осложнением чаще требовали инотропной поддержки и ИВЛ на дооперационном этапе. Также у них был выше уровень концентрации креатинина в сыворотке крови, чаще развивалось ОПН еще до оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде среди пациентов с ОПН у 9 (45%) было повреждение AKIN 1; у 2 (10%) — AKIN 2; у 9 (45%) — AKIN 3. Они требовали большего времени на ИВЛ, инотропной поддержки и пребывания в отделении интенсивной терапии. Применение аминогликозидов в послеоперационном периоде не имело существенного влияния на развитие ОПН.

Выводы. Новорожденные после коррекции врожденных пороков сердца, особенно патологии дуги аорты, входят в группу высокого риска развития ОПН. Тяжелое предоперационное состояние ребенка и особенности хирургического вмешательства при данной патологии обуславливают высокую вероятность повреждающего влияния на почки. В послеоперационном периоде пациенты с ОПН требуют более продолжительной искусственной вентиляции легких, инотропной поддержки; у них продлевается срок пребывания в отделении интенсивной терапии и срок госпитализации в целом, а также гораздо выше риск летального исхода.

Ключевые слова: острое повреждение почек, искусственное кровообращение, коарктация аорты, врожденный порок сердца.

Вступ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) — це стан раптового та стійкого (не менше 24 годин) зниження функції нирок [8]. Він характеризується підвищенням концентрації креатиніну та продуктів азотистого обміну в плазмі крові та неспроможністю нирок адекватно регулювати водний та електролітний баланс [3].

Гостре пошкодження нирок є одним з найбільш частих та загрозливих ускладнень у пацієнтів у критичному стані. Поширеність ГПН у дітей, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії, за різними даними, коливається від 10% до 35% [3–5]. Водночас серед дітей, що перенесли кардіохірургічні втручання, частота даного ускладнення може досягати 30–50% [5,6,9,10,15]. Особливо високий ризик розвитку гострого пошкодження у новонароджених, прооперованих з приводу вроджених вад серця. За даними канадських дослідників, дане ускладнення було діагностоване у 64% дітей віком молодше 28 днів, що отримали кардіохірургічне втручання [11].

Летальність серед пацієнтів кардіохірургічного профілю, у яких було діагностовано ГПН, може досягати 79% [12], а у пацієнтів, що потребували замісної терапії у вигляді перитонеального діалізу, — до 86% [1]. У багатьох дослідженнях автори акцентують увагу на тому, що ГПН асоціюється з більш тривалим часом штучної вентиляції легень (ШВЛ), необхідністю в інотропній підтримці, тривалим часом перебування у відділенні інтенсивної терапії та більшим терміном госпіталізації [2,4,10,14,15,17].

До факторів ризику виникнення ГПН при вроджених вадах серця відносять: вік та зрілість (<12 міс. та недоношеність); тривалий час штучного кровообігу (ШК); синдром малого серцевого викиду; прямий пошкоджуючий вплив нефротоксичних препаратів; низький рівень гемоглобіну у доопераційному періоді; високі ризики за шкалою Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1); тривала інфузія вазопресивних препаратів; сепсис; екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Особливу увагу з точки зору ускладнень з боку нирок привертають пацієнти, які потребують хірургічного лікування патології дуги аорти. Цій групі хворих притаманні порушення або навіть повна відсутність кровотоку в нижній аорті та, як наслідок, ішемія нирок. Особливо це стосується етапу оперативного втручання, коли внаслідок перетиснення аорти під час пластики кровотік у черевній аорті відсутній повністю. У дослідженні Jung та співавт. вивчали саме цю категорію пацієнтів. За їхніми даними, ГПН розвинулось у 36,8% прооперованих дітей, а 16% з них потребували замісної терапії у вигляді перитонеального діалізу [16]. У своїй роботі автори зазначають, що факторами ризику, які достовірно асоціювались з розвитком ГПН, були мала вага (<3 кг) та відсутність порушень функції нирок, що визначалось на підставі концентрації сироваткового креатиніну. Дослідники вважають, що гірші умови перфузії на доопераційному етапі, які призводять до зростання рівня креатиніну, створюють умови «прекондиціонування» та

Таблиця 1
Стадії гострого пошкодження нирок (AKIN)

Стадія	Сироватковий креатинін (SCr)	Діурез
1	↑ SCr ≥ 26,5 мкмоль/л або ↑ SCr ≥ 150 до 200% (↑ у 1,5–2 р.)	<0,5 мл/кг/год (>6 год.)
2	↑ SCr > 200 до 300% (> у 2–3 р.)	<0,5 мл/кг/год (>12 год.)
3	↑ SCr > 300% (> у 3 р.) або якщо вихідний рівень SCr ≥ 353,6 мкмоль/л, то ↑ SCr ≥ 44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/год (24 год.) або анурія (12 год.)

Таблиця 2

Доопераційні показники

Показник	Non-AKI (n=5)	AKI (n=20)	Pvalue
Вага (кг)	3,5 (2,8–4,1)	3,4 (2,4–4,1)	0,71
Вік (дні)	11,2 [5;18]	7,2 [1;19]	<0,05
Стать (чол.)	3 (60%)	13 (65%)	0,27
ШВЛ	0	6 (33%)	<0,05
Інотропна підтримка	0	5 (25%)	<0,05
Креатинін, ммоль/л	53,2 [31,4;100]	81 [20;295]	<0,05
ГПН	2 (40%)	13 (65%)	<0,05

Інтра- та післяопераційні показники

Показник	Non-AKI (n=5)	AKI (n=20)	Pvalue
ШК	0	7 (35%)	<0,05
Ао (хв.)	20 [16;28]	39 [15;124]	<0,05
ШВЛ (год.)	27 [27;385]	67 [25;480]	<0,05
Час перебування у ВІТ (діб)	4 [4;42]	6,5 [4;27]	<0,05
Інотропна підтримка	2 (40%)	15 (75%)	<0,05
Аміноглікозиди	2 (40%)	8 (40%)	0,71
Летальність	0	1 (5%)	<0,05

дозволяють ниркам краще переносити період гіпоперфузії під час оперативного втручання.

Мета роботи: проведення на базі одного центру проспективного аналізу частоти розвитку та впливу ГПН на післяопераційний перебіг та смертність у новонароджених пацієнтів, у яких проводилось хірургічне втручання з метою корекції патології дуги аорти.

Матеріал і методи дослідження

На базі ДУ «НПМЦДКК» у період з 07.01.2015 по 15.12.2015 було прооперовано 120 новонароджених із вродженими вадами серця. Серед них 25 пацієнтів з патологією дуги аорти. З них у 8 (32%) була ізольована коарктація аорти, а у 17 (68%) – комбінація коарктації аорти з іншими вродженими вадами серця. Для оцінки ГПН у своїй практиці ми спиралась на *Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification*, де основними критеріями оцінки є рівень приросту креатиніну та/або ступінь оліго-/анурії (табл. 1).

Рівень креатиніну плазми крові досліджувався до операції, одразу після виїзду з операційної, через 24 та 48 годин після оперативного втручання. Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей або їхніх опікунів.

Ми досліджували частоту виникнення ГПН, фактори ризику розвитку даного ускладнення та вплив ГПН на післяопераційний перебіг.

Для статистичної обробки результатів було використане програмне забезпечення STATISTICA-8.

Результати дослідження та їх обговорення

Гостре пошкодження нирок розвинулось у 53% (n=63) новонароджених. У пацієнтів з патологією дуги аорти цей показник був сут-

тєво вищим – 80% (n=20). Серед новонароджених, у яких корекція дуги аорти проводилась без використання ШК, ГПН виникло у 72% (n=13), а у пацієнтів, прооперованих в умовах ШК, – у 100% (n=7).

Серед дітей, у яких у післяопераційному періоді було діагностовано ГПН згідно з класифікацією, 9 (45%) пацієнтів мали ураження AKIN 1; 2 (10%) – AKIN 2; 9 (45%) – AKIN 3.

Слід зазначити, що новонароджені, які мали дане ускладнення, частіше потребували інотропної підтримки та ШВЛ на доопераційному етапі. Також вони мали достовірно вищий рівень концентрації креатиніну в плазмі крові та частіше мали ГПН ще до оперативного втручання (табл. 2).

Нами було відмічено, що всі пацієнти, яким оперативне втручання проводилось із застосуванням ШК, мали ГПН у післяопераційному періоді. Час перетиснення аорти (Ао) був достовірно вищим у новонароджених з ГПН (табл. 3).

За нашими даними, пацієнти з ГПН мали більший час ШВЛ та перебування у відділенні інтенсивної терапії, а також частіше потребували інотропної підтримки у післяопераційному періоді. Застосування аміноглікозидів не мало суттєвого впливу на розвиток ГПН, проте слід зауважити, що в групі AKIN 3 вісім із дев'яти пацієнтів отримували антибіотики.

Висновки

Новонароджені, що оперуються з приводу ВВС, є групою високого ризику щодо розвитку ГПН. Пацієнти з патологією дуги аорти займають особливе місце в цій групі. Особливості хірургічного лікування такої патології призводять до високої частоти даного ураження. Пацієнти з ГПН мають ускладнений післяопераційний перебіг: потребують тривалої ШВЛ та інотропної підтримки, довше перебувають у відділенні інтенсивної терапії та мають вищий ризик летального наслідку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chernyshuk SS, Vysotskiy AD, Chasovskiy KS, Zhovnir VA. (2013). Dosvid zastosuvannya perytonealnoho dializu u ditei pislia kardiokhirurhichnykh vtruchan. Sertsevo-sudynna khirurgiia. Shchorichnyk naukovykh prats Asotsiatsii sertsevo-sudynnykh khirurgiv Ukrainy. 21: 553-556, [Чернишук СС, Висоцький АД, Часовський КС, Жовнір ВА. (2013). Досвід застосування перитонеального діалізу у дітей після кардіохірургічних втручань. Серцево-судинна хірургія. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 21: 553–556.]
- Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F et al. (2011). Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. Crit Care Med. 15 (3): R146.
- Andreoli SP. (2009). Acute kidney injury in children. Pediatric nephrology. 24: 253–263.
- Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A et al. (2012). Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. Ann Thorac Surg. 94: 1589–1595.
- Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV. (2012). Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 143: 368–374.
- Fadel FI, Abdel Rahman Amo, Mohamed MF et al. (2012). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Arch Med Sci. 8(2): 250–255.
- Kavaz A, Ozcazar ZB, Kendirli T et al. (2012). Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. Acta Paediatr. 101(3): 126–129.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. (2012). Kidney inter. 2: 1–138.
- Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y et al. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. J Pediatr. 158: 1009–1015.
- Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M et al. (2011). Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 39: 1493–1499.
- Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR et al. (2013). Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. J Pediatr. 162: 120–127.
- Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S et al. (2007). Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. Acta Anaesthesiol Scand. 51: 1344–1349.
- Schneider J, Khemani R, Grushkin C et al. (2010). Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 38: 933–939.
- Taylor ML, Carmona F, Thiagarajan RR, Westgate L et al. (2013). Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 146: 146–152.
- Toth R, Breuer T, Cserep Z et al. (2012). Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg. 93(6): 1984–1990.
- Woo Sung Jang, Woong-Hun Kim, Kwangho Choi et al. (2014). Incidence, risk factors and clinical outcomes for acute kidney injury after aortic arch repair in paediatric patients. Eur J Cardio-Thorac Surg. 45: 208–214.
- Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI et al. (2009). A small postoperative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. Kidney Int. 7: 885–892.

Відомості про авторів:

Чернишук Сергій Сергійович — лікар-анестезіолог дитячий, зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1.

Адамовська Ольга Анатоліївна — лікар-анестезіолог дитячий відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1.

Жовнір Володимир Аполінарійович — д.мед.н., гол. лікар ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0003-1186-7585>

Стаття надійшла до редакції 11.01.2019 р., прийнята до друку 08.05.2019 р.

УВАГА!

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

УДК 616.12-008.331.1-053.2:616.135-007.43

И.И. Исаев, Ф.Ф. Гаджиева, М.М. Фаталиева

Состояние временных параметров сердечного ритма у детей с малыми аномалиями сердца

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):12-17; doi 10.15574/SP.2019.100.12

For citation: Isayev II, Hajiyeva FF, Fataliyeva MM. (2019). Condition of time parameters of heart rhythm in children with small anomalies of the heart. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 12-17. doi 10.15574/SP.2019.100.12**Цель:** исследование состояния временных параметров сердечного ритма у детей с различными формами малых аномалий сердца (МАС).**Материалы и методы.** Были обследованы 120 детей школьного возраста (6–17 лет). В зависимости от преобладания на ЭхоКГ тех или иных признаков МАС дети были разделены на три группы. К первой были отнесены 49 (40,8%) детей, у которых преобладали малые аномалии развития левого желудочка, то есть дети с ложными хордами левого желудочка (ЛХЛЖ). Вторую группу составили 45 (37,5%) детей с преобладанием малых аномалий развития подклапанных структур митрального клапана: дети с незначительным пролапсом митрального клапана (ПМК) без гемодинамически значимой регургитации. В третью группу вошли 26 (21,6%) детей с преобладанием малых аномалий развития аортального клапана — бicuspidальным аортальным клапаном (БАК). В зависимости от возраста обследуемые дети были разделены на две группы: 6–11 лет (младший школьный возраст, n=57) и 12–17 лет (старший школьный возраст, n=63). Контрольную группу составили 36 практически здоровых детей того же возраста. Для оценки состояния временных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР), помимо общеклинических исследований, проводилась многоканальная запись электрокардиограммы в 12 отведениях.**Результаты.** Изменения временных параметров ВСР у детей с МАС младшего школьного возраста (6–11 лет) более выражены, чем у детей старшего школьного возраста (12–17 лет).**Выводы.** У детей 6–11 лет с ПМК показатели ВПР и ПАПР, указывающие на адекватность регуляции и характеризующие соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, несколько увеличиваются, в отличие от детей того же возраста с ЛХЛЖ и БАК, а также всех клинических групп детей старшего школьного возраста, где в данном диапазоне изменений не отмечалось.**Ключевые слова:** малые аномалии сердца, дети, аорта, пролапс митрального клапана, вариабельность сердечного ритма, ложные хорды.

Condition of time parameters of heart rhythm in children with small anomalies of the heart

II. Isayev, F.F. Hajiyeva, M.M. Fataliyeva

Azerbaijan Medical University, Baku

Aim. To study the state of the temporal parameters of heart rate variability (HRV) in children with different forms of small anomalies of heart.**Materials and methods.** 120 children of school age (6–17 years old) were examined. Depending on the prevalence of the echocardiographic signs of the small anomalies of the heart (SAH), the children were divided into 3 groups: to the first were classified — 49 (40.8%) children who dominated the small anomalies of the left ventricle that is children with additional (false) chords of the left ventricle (LVFCh). The second group consisted of 45 (37.5%) children with a predominance of small anomalies of development under the valve structures of mitral valves that is children with insignificant mitral valve prolapse (MVP) without hemodynamic significant regurgitation. And the third group consisted of 26 (21.6%) children with a predominance of small anomalies of aortic valve development — bicuspid aortic valve (BAV). Depending on the age, the examined children were divided into two groups: 6–11 years old (primary school age, n=57) and 12–17 years old (senior school age, n=63). For the comparative analysis of the control group amounted to 36 practically healthy children of the same age. To assess the state of the temporary parameters of HRV in the examined children and adolescents, in addition to general clinical examinations, a multichannel electrocardiogram recording was performed in 12 leads.**Results.** Analysis of the results showed, that changes in the temporal parameters of HRV: an indicator of the adequacy of regulation processes (IARP), vegetative rhythm indicator (VRI) and stress index (SI) in groups of children with SAH at the age of 6–11 years old are more expressed than in children of 12–17 years.**Conclusions.** This indicates that in children 6–11 years old with MVP VRI and IARP indicating the adequacy of regulation characterizing the relationship between the activity of the sympathetic and parasympathetic parts of the vegetative nervous system increases slightly, unlike children of the same age with false chords of the left ventricle and bicuspid aortic valve and in all clinical groups of children of senior school age, where there was no change in this range.**Key words:** small anomalies of the heart, children, aorta, mitral valve prolapse, heart rate variability, false chords.

Стан часових параметрів серцевого ритму у дітей з малими аномаліями серця

И.И. Исаев, Ф.Ф. Гаджиева, М.М. Фаталиева

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

Мета: дослідження стану часових параметрів серцевого ритму у дітей з різними формами малих аномалій серця (МАС).**Матеріали і методи.** Були обстежені 120 дітей шкільного віку (6–17 років). Залежно від переважання на ЕхоКГ тих чи інших ознак МАС діти були розділені на три групи. До першої увійшли 49 (40,8%) дітей, у яких переважали малі аномалії розвитку лівого шлуночка, тобто діти з несправжніми хордами лівого шлуночка (НХЛШ). Другу групу склали 45 (37,5%) дітей з переважанням малих аномалій розвитку підклапаних структур митрального клапана: діти з незначним пролапсом митрального клапана (ПМК) без гемодинамічно значущої регургітації. До третьої групи увійшли 26 (21,6%) дітей з переважанням малих аномалій розвитку аортального клапана — бікуспідальним аортальним клапаном (БАК). Залежно від віку обстежені діти були розділені на дві групи: 6–11 років (молодший шкільний вік, n=57) і 12–17 років (старший шкільний вік, n=63). Контрольну групу склали 36 майже здорових дітей того самого віку. Для оцінки стану часових параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР), крім загальноклінічних досліджень, проводився багатоканальний запис електрокардіограми у 12 відведеннях.**Результати.** Зміни часових параметрів ВСР у дітей з МАС молодшого шкільного віку (6–11 років) більш виразні, ніж у дітей старшого шкільного віку (12–17 років).**Висновки.** У дітей 6–11 років з ПМК показники ВПР і ПАПР, що вказують на адекватність регуляції та характеризують співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, дещо підвищуються, на відміну від дітей того самого віку з НХЛШ та БАК, а також усіх клінічних груп дітей старшого шкільного віку, де в даному діапазоні змін не спостерігалось.**Ключові слова:** діти, малі аномалії серця, аорта, пролапс митрального клапана, варіабельність серцевого ритму, несправжні хорди.

Введение

Малые аномалии сердца (МАС) — это наследственно обусловленные структурно-метаболические изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [5].

В настоящее время описано около тридцати видов МАС, которые разделяют на две большие группы. К первой группе чаще всего относят изменения клапанного аппарата, ко второй — дополнительные образования в полостях сердца — ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ) [1,7,11]. Незначительный пролапс митрального клапана (ПМК) и ЛХЛЖ — наиболее частые МАС у детей, их частота колеблется в пределах 7,8–16,1% [14].

Отношение исследователей к МАС, как и прежде, продолжает оставаться неоднозначным — от категорического неприятия микроаномалий как «инструментальной» болезни до гипердиагностики и постановки в ряд опасных врожденных пороков сердца [6,8]. Некоторые клиницисты акцентируют внимание на возможности развития при МАС опасных осложнений: инфекционного эндокардита, дегенеративных миксоматозных изменений створок клапанов и т.д. [2–4,10,15]. Ряд исследователей считают, что детей с МАС можно отнести к группе риска возникновения фатальных аритмий [11], а также легочной гипертензии с дальнейшим развитием легочного сердца [9] и синдрома внезапной смерти (СВС) [13].

Одной из основных задач современной кардиологии является, помимо своевременного выявления причин развития различных сердечных аритмий, возникающих в результате нарушения электрической стабильности миокарда, выявление и предотвращение развития ряда серьезных аритмогенных осложнений.

Особое внимание при этом уделяется функциональному состоянию вегетативной нервной системы. Еще в 1970 г. А. Галлер при исследовании здоровых лиц впервые выявил, что расстояния от начала цикла одного сердечного сокращения до начала другого неодинаковые и постоянно меняются даже во время покоя в положении лёжа на спине. Данное изменение получило название «вариабельность сердечного ритма» (ВСР) [12]. Анализ ВСР позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов автономной нервной систе-

мы через их влияние на функцию синусового узла. Отклонения, возникающие в регулирующих системах, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим и, следовательно, являются наиболее ранним признаком неблагоприятного течения адаптации у детей [15]. Сердечный ритм является индикатором этих отклонений, в связи с чем исследование ВСР имеет важное прогностическое значение при оценке риска развития различных осложнений.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния временных параметров сердечного ритма у детей с различными формами МАС.

Материал и методы исследования

Было обследовано 120 детей в возрасте 6–17 лет с различными формами МАС. Для выявления патологии использовали клинические и функционально-инструментальные методы исследования: эхокардиографию (ЭхоКГ) по общепринятой методике и электрокардиографию (ЭКГ) в состоянии покоя в стандартных отведениях. Из настоящего исследования были исключены дети с различными сопутствующими патологиями и воспалительными процессами органов сердечно-сосудистой системы. Для определения вариантов МАС использовали рабочую классификацию и ЭхоКГ-критерии диагностики МАС у детей, предложенные С.Ф. Гнусаевым и соавт. [1].

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

В зависимости от преобладания на ЭхоКГ тех или иных признаков МАС дети были разделены на три группы. К первой были отнесены 49 (40,8%) детей, у которых преобладали малые аномалии развития левого желудочка, то есть дети с ЛХЛЖ. Вторую группу составили 45 (37,5%) детей с преобладанием малых аномалий развития подклапанных структур митрального клапана, то есть дети с незначительным ПМК без гемодинамически значимой регургитации и с глубиной пролабирования клапанов не более 3,8 мм. В третью группу вошли 26 (21,6%) детей с преобладанием малых аномалий развития аортального клапана — бicuspidальным аортальным клапаном (БАК).

В зависимости от возраста обследуемые дети были разделены на две группы: 6–11 лет (младший школьный возраст, $n=57$) и 12–17 лет (старший школьный возраст, $n=63$). Контрольную группу составили 36 практически здоровых детей того же возраста.

Для оценки состояния временных параметров ВСП у обследованных детей и подростков, помимо общеклинических обследований, проводилась многоканальная запись ЭКГ в 12 отведениях (3 стандартные двухполюсные отведения, 3 усиленные однополюсные отведения от конечностей и 6 грудных однополюсных отведений) в течение 5 минут при спокойном дыхании, лежа на спине, в утренние часы (10–12 часов утра). Параметры ВСП определялись на основании концепций, предложенных европейскими кардиологами и Североамериканским обществом по кардиостимуляции и электрофизиологии [15]. Изучались следующие временные параметры: RR — средняя длительность интервалов; вариационный размах dX — показатель активности парасимпатического звена регуляции, который соответствует разности между длительностью самого большого и самого маленького интервалов; SDNN — стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR (мс); RMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разностей между интервалами RR (мс); pNN50% — процентное отношение интервалов RR, превосходящих 50 мс; ИВР — индекс вегетативного равновесия, указывающий на степень централизации управления по соотношению активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС; ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции, характеризующий соотношение между активностью симпатического отдела и ведущим уровнем функционирования синусо-

вого узла; ВПР — вегетативный показатель ритма, позволяющий судить о состоянии автономного уровня регуляции; ИН — индекс напряжения, отражающий степень централизации управления сердечным ритмом с учетом активности как нервного, так и гуморального каналов регуляции.

Результаты исследования обработаны с помощью компьютерной программы Excel с использованием параметрических (Student) и непараметрических (Mann–Whitney) статистических методов. Полученные результаты у детей с МАС сравнивались с данными контрольной группы.

Результаты исследований и их обсуждение

В ходе исследования выяснилось, что у большинства детей в анамнезе имело место неблагоприятное течение антенатального периода. Так, у 20,8% матерей были признаки гестоза и угроза выкидыша (14,1%) на ранних и поздних сроках беременности, 19,1% матерей в I триместре беременности перенесли ОРВИ. Роды у 16,6% матерей были путем кесарева сечения, у 10% матерей — стремительные. В периоде новорожденности 19,1% обследованных детей имели различные нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительнотканые дисплазии различной степени — врожденную дисплазию тазобедренного сустава, паховую и пупочную грыжу, гипермобильность мелких суставов. Из анамнеза жизни пациентов выяснилось, что эти дети часто болеют ОРВИ, имеют аденоидные вегетации (19,1%), хронический тонзиллит (15,8%).

Среди детей с МАС жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствовали у 49,2%, остальные 50,8% детей жаловались на сердцебиение, кратковременные колющие боли

Таблица 1

Изменение временных параметров ВСП у детей в возрасте 6–11 лет с различными формами МАС

Показатель	Контрольная группа	I группа (ЛХЛЖ)	P*	II группа (ПМК)	P*	III группа (БАК)	P*
RR	719,1±13,11	707,3±19,9	>0,05	645,8±25,9	<0,02	674,1±25,5	>0,05
RR min	592,5±8,75	569,6±13,6	>0,05	536,8±16,2	<0,01	515,7±25,0	<0,01
RR max	922,3±30,37	896,2±28,9	>0,05	812,0±35,2	<0,02	862,9±41,5	>0,05
dX	329,8±28,98	326,6±20,7	>0,05	275,2±24,4	>0,05	347,1±37,2	>0,05
SDNN	56,3±7,57	60,1±4,7	>0,05	48,8±5,8	>0,05	52,3±5,3	>0,05
RMSSD	53,4±6,72	55,3±5,5	>0,05	43,0±6,9	>0,05	44,7±6,8	>0,05
pNN50	26,1±3,81	29,3±3,78	>0,05	17,3±3,67	>0,05	18,9±3,75	>0,05
ИВР	138,3±21,7	169,2±38,2	>0,05	200,5±30,5	>0,05	144,6±23,2	>0,05
ВПР	5,1±0,48	5,70±0,88	>0,05	7,18±0,71	<0,02	5,62±0,78	>0,05
ПАПР	56,2±4,86	56,4±5,5	>0,05	75,1±7,2	<0,04	64,6±5,5	>0,05
ИН	102,9±16,17	117,2±26,7	>0,05	176,6±29,4	<0,04	121,5±22,4	>0,05
ПАРС	4,5±0,27	4,74±0,20	>0,05	4,25±0,28	>0,05	5,36±0,39	>0,05

Примечание: P — достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблиця 2

Изменение временных параметров ВСП у детей в возрасте 12–17 лет с различными формами МАС

Показатель	Контрольная группа	I группа (ЛХЛЖ)	P*	II группа (ПМК)	P*	III группа (БАК)	P*
RR	783,8±7,35	712,7±23,6	<0,02	775,5±25,2	>0,05	752,3±35,0	>0,05
RR min	621,8±2,42	567,8±14,7	<0,01	607,2±12,2	>0,05	599,0±18,7	>0,05
RR max	955,0±0,69	864,2±29,2	<0,02	960,6±34,9	>0,05	936,7±49,0	>0,05
dX	333,2±0,44	296,3±17,5	>0,05	353,4±28,3	>0,05	337,7±35,2	>0,05
SDNN	59,5±4,91	52,5±4,3	>0,05	61,5±5,5	>0,05	59,3±7,1	>0,05
RMSSD	53,0±4,94	41,8±5,3	>0,05	53,2±4,9	>0,05	56,2±8,5	>0,05
pNN50	29,4±3,82	21,0±3,72	>0,05	28,9±3,77	>0,05	30,5±5,92	>0,05
ИВР	127,2±9,36	172,5±27,8	>0,05	151,3±30,3	>0,05	169,1±55,3	>0,05
ВПР	4,4±0,37	5,86±0,64	>0,05	4,94±0,65	>0,05	5,66±1,44	>0,05
ПАПР	48,9±3,71	64,5±6,9	>0,05	55,6±6,5	>0,05	56,6±10,7	>0,05
ИН	86,5±13,36	141,7±28,3	>0,05	116,8±28,0	>0,05	140,8±56,4	>0,05
ПАРС	3,5±0,31	4,31±0,25	<0,03	4,76±0,34	<0,01	4,08±0,45	>0,0

Примечание: P – достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы.

в области сердца, быструю утомляемость во время физической нагрузки, перебои в сердце, слабость, эмоциональную лабильность, головные боли и головокружение.

Полученные в результате анализа временных показателей ВСП данные у детей с различными формами МАС и детей контрольной группы представлены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблиц, выраженных изменений при исследовании временных параметров ВСП у детей 6–17 лет с различными формами МАС не выявлено. В основном изменения были отмечены в значениях ВПР, ПАПР, ИН и ПАРС.

Анализ значений изученных индексов показал, что изменения RR у детей 6–11 лет в I и III клинических группах по сравнению с контрольной группой оказались недостоверными ($p > 0,05$), достоверные изменения данного индекса наблюдались только у детей с незначительным ПМК ($p < 0,02$), где уровень параметра RR снизился в среднем на 10,2% до $645,8 \pm 25,9$. Изменения средней продолжительности интервала RR временного периода ВСП у обследованных детей старшего школьного возраста из II и III групп оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). У пациентов того же возраста с ЛХЛЖ при сопоставлении полученного результата с контрольной группой изменения показателя оказались достоверными ($p < 0,02$), снижаясь на 9,1% до уровня $712,7 \pm 23,6$.

При сравнении детей старшего школьного возраста из II и III групп с группой здоровых детей достоверных изменений индексов RR min и RR max не выявлено ($p > 0,05$). Но среднее значение RR min и RR max у детей 12–17 лет с ЛХЛЖ оказалось статистически значимым ($p < 0,01$; $p < 0,02$). В то же время у детей 6–11 лет

значения параметров RR min и RR max, в отличие от контрольной группы, были достоверно изменены во II клинической группе ($p < 0,01$; $p < 0,02$). Достоверному ($p < 0,01$) изменению при сопоставлении с контрольной группой подвергся также временной параметр RR min у детей с БАК (III группа), у которых уровень данного параметра снизился на 13%, а в остальных группах изменения значения этого показателя оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Среднее значение показателя dX у пациентов 6–17 лет во всех клинических группах по сравнению с контрольной группой статистически достоверно не отличалось ($p > 0,05$), в то время как незначительное снижение индекса dX было отмечено у детей младшего школьного возраста с незначительным ПМК – в среднем на 16,6% до $275,2 \pm 24,4$ в отличие от контрольной группы. А у детей 12–17 лет с ЛХЛЖ колебание данного параметра в сторону снижения составило в среднем 11,1% до $296,2 \pm 17,5$. Следует отметить, что при индивидуальном исследовании у пятерых детей в возрасте 6–11 лет и у двоих детей старшего школьного возраста уровень временного показателя dX не изменился при сопоставлении со здоровыми детьми, у 12 детей отмечалась тенденция к его росту, что свидетельствует о выраженном напряжении парасимпатического тонуса; у троих детей отмечалась тенденция к выраженному снижению данного показателя. Значения индекса dX у детей 6–11 лет в I и III клинической группе и 12–17 лет во II и III клинической группе практически не изменились в сравнении с показателем детей контрольной группы.

Показатель SDNN, характеризующий общий баланс вегетативной регуляции, у детей

6–17 лет во всех клинических группах при сопоставлении с контрольной группой оказался статистически недостоверным ($p > 0,05$). В результате исследования было выявлено, что у детей старшего и младшего школьного возраста во всех клинических группах дисперсия этого параметра осталась на том же уровне, что и у практически здоровых детей, особенно у детей 12–17 лет с БАК, у которых уровень SDNN оказался одинаковым с контрольной группой. У шестерых детей в возрасте 6–17 лет наблюдалась склонность к выраженному снижению уровня временного параметра SDNN, а у восьмерых — значительное его повышение. Следует отметить, что повышение уровня SDNN указывает на формирование дисбаланса в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и расширение диапазона вариабельности у данных детей.

Как видно из таблиц, изменения уровня показателя рNN50 у детей 6–17 лет во всех клинических группах при сравнении с группой здоровых детей оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$), хотя заметное снижение среднего значения данного параметра было отмечено у детей 6–11 лет с БАК (на $27,6\%$ до $18,9 \pm 3,75$), и с незначительным ПМК (на $31,9\%$ до $17,3 \pm 3,67$). У детей 12–17 лет недостоверное снижение рNN50 отмечалось только в I группе — у пациентов с ЛХЛЖ.

В обследованных группах детей 6–17 лет среднее значение индекса ИВР, указывающее на степень централизации управления по соотношению активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, при сопоставлении с группой здоровых детей статистически достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Но заметное повышение ИВР у детей 6–11 лет с ЛХЛЖ и с незначительным ПМК, а также у детей 12–17 лет с ЛХЛЖ, указывает на повышение активности симпатического отдела ВНС.

При анализе параметра ВПР, позволяющего судить о состоянии автономного уровня регуляции, было выявлено, что у детей 12–17 лет во всех клинических группах и 6–11 лет с ЛХЛЖ и БАК по сравнению с данными контрольной группы его повышение оказалось недостоверным ($p > 0,05$), в то время как у детей 6–11 лет с ПМК было отмечено достоверное повышение уровня данного показателя ($p < 0,02$). Несмотря на недостоверность изменений индекса ВПР у детей старшего школьного возраста, как видно из табл. 2, отмечается незначительное повышение среднего значения данного параметра у пациентов с ЛХЛЖ.

Как видно из табл. 1 и 2, изменения показателя временного анализа ПАПР, характеризующего соотношение между активностью симпатического отдела и ведущим уровнем функционирования синусового узла, и показателя ИН, отражающего степень централизации управления сердечным ритмом с учетом активности как нервного, так и гуморального каналов регуляции, у детей старшего школьного возраста во всех клинических группах и 6–11 лет в I и III группах, в отличие от контрольной группы, оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). В то же время изменения значений показателей ПАПР и ИН у детей младшего школьного возраста с ПМК по сравнению с контрольной группой были достоверными ($p < 0,04$), а у детей того же возраста с ЛХЛЖ показатель ПАПР имел одинаковый уровень с данными контрольной группы.

Параметры временного диапазона ПАРС у детей 12–17 лет из III клинической группы и детей 6–11 лет во всех клинических группах при сопоставлении со здоровыми детьми оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$), в отличие от детей 12–17 лет с ЛХЛЖ и незначительным ПМК, у которых изменения индекса показателя ПАРС оказались статистически достоверными (соответственно, $p < 0,03$ и $p < 0,01$). При индивидуальном исследовании детей было выявлено выраженное повышение данного индекса у четверых детей и снижение — у восьмерых.

Выводы

При сравнении групп детей в возрасте 6–11 лет с детьми 12–17 лет показано, что изменение временных параметров ВСР, а именно ВПР, ПАПР, ИН и ПАРС, более выражено у детей младшего школьного возраста, чем у детей старшего школьного возраста. Это свидетельствует о том, что у детей 6–11 лет с ПМК показатели ВСР и ПАПР, указывающие на адекватность регуляции и характеризующие соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, несколько увеличиваются, в отличие от детей того же возраста с ЛХЛЖ и БАК и у всех клинических групп детей старшего школьного возраста, где в данном диапазоне изменений не отмечался. Это указывает на повышение активности симпатического отдела ВНС у детей с незначительным ПМК в возрасте 6–11 лет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Gnusaev SF, Belozero YuM, Vinogradov AF. (2000). Klassifikatsiya mal'nykh anomal'iy serdtsa. Vestnik aritmologii. 18: 76. [Гнусаев СФ, Белозеров ЮМ, Виноградов АФ. (2000). Классификация малых аномалий сердца. Вестник аритмологии. 18: 76].
- Domnitskaya TM. (2000). Anomavno raspolozhennyye hordyi serdtsa. Moskva: 98. [Домницкая ТМ. (2000). Аномально расположенные хорды сердца. Москва: 98].
- Druk IV, Nechaeva GI, Smyalovskiy VE i dr. (2014). Klinicheskaya karakteristika sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u patsientov mologogo vozrasta s displaziey soedinitel'noy tkani v aspekte kardio-tserebral'nykh vzaimodeystviy. Spravochnik vracha obshchey praktiki. 10: 17–26. [Друк ИВ, Нечаева ГИ, Смяловский ВЭ и др. (2014). Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани в аспекте кардио-церебральных взаимодействий. Справочник врача общей практики. 10: 17–26].
- Zemtsovskiy EV. (2007). Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdtse. Sankt-Peterburg: 80. [Земцовский ЭВ. (2007). Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург: 80].
- Zemtsovskiy EV, Malev EG, Lobanov MYu, Parfenova NN, Reeva SV, Khasanova SI, Belyaeva EL. (2012). Minor heart anomalies. Russ J Cardiol. 1(93): 77–81. [Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Лобанов МЮ, Парфенова НН, Реева СВ, Хасанова СИ, Беляева ЕЛ. (2012). Малые аномалии сердца. Российский кардиологический журнал. 1(93): 77–81].
- Korovina NA i dr. (2005). Klinicheskoe znachenie mal'nykh anomal'iy razvitiya serdtsa u detey. Lechaschiy vrach. 4: 18–22. [Коровина НА и др. (2005). Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей. Лечащий врач. 4: 18–22].
- Krivelevich NB. (2001). Narusheniya ritma serdtsa u detey shkol'nogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana i anomal'no raspolozhennymi trabekulam i levogo zheludochka. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Orenburg. [Кривелевич НБ. (2001). Нарушения ритма сердца у детей школьного возраста с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными трабекулами левого желудочка. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург].
- Kupriyanova OO, Lebedkova SV, Krivelevich NB. (2003). Osobennosti ritma serdtsa u detey s prolapsom mitral'nogo klapana i anomal'no raspolozhennymi trabekulam i levogo zheludochka. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2;5: 68–73. [Куприянова ОО, Лебедькова СВ, Кривелевич НБ. (2003). Особенности ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными трабекулами левого желудочка. Вопросы современной педиатрии. 2;5: 68–73].
- Magomedova ShM, Kudaev MT, Omarova AA, Efendieva AM. (2004). Vliyaniye prolapsa mitral'nogo klapana na techeniye VPS i razvitiye legochnoy gipertenzii. Tezisy Vserossiyskogo kongressa Detskaya kardiologiya. 2004. Moskva: 358–359. [Магомедова ШМ, Кудаев МТ, Омарова АА, Эфендиева АМ. (2004). Влияние пролапса митрального клапана на течение ВПС и развитие легочной гипертензии. Тезисы Всероссийского конгресса Детская кардиология. 2004. Москва: 358–359].
- Trisvetova EA, Bova AA. (2002). Mal'nye anomal'ii serdtsa. Kardiologiya. 1: 9–15. [Трисветова ЕА, Бова АА. (2002). Малые аномалии сердца. Кардиология. 1: 9–15].
- Foster OV, Shvarts YuG. (2003). Imeetsya li vzaimosvyaz mezhdu stepenyu displazii soedinitel'noy tkani, emotsional'nym statusom i fibrillyatsiyei predserdiy u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu? Vestnik aritmologii. 33: 18–21. [Фостер ОВ, Шварц ЮГ. (2003). Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? Вестник аритмологии. 33: 18–21].
- Haller A. (1760). Elementa physiologiae corporis humani. In 8 t. Lausanne: S. d Arnay. 2;6: 330–332.
- Muller D, Agrawal R, Arntz HR. (2006). How sudden is cardiac death? Circulation. 114;11: 1134–1136.
- Thakur RK, Klein GJ, Sivaram CA, Zardini M et al. (1996). Purkinje fiber network on the interventricular septum. Anatomic substrate for idiopathic left ventricular tachycardia. Circulation. 93: 497–501.
- Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration on self-regulation, adaptation, and health. Ann Behav Med. 37(2): 141–153.

Відомості про авторів:

Ісаєв І.І. — д.мед.н., проф. каф. терапевтичної та педіатричної пропедевтики Азербайджанського медичного університету. Адреса: м. Баку, вул. Бакіханова, 23.

Гаджієва Ф.Ф. — асистент каф. внутрішніх хвороб 1 Азербайджанського медичного університету. Адреса: м. Баку, вул. Бакіханова, 23.

Фаталієва М.М. — д.філос.н. з медицини, асистент каф. терапевтичної та педіатричної пропедевтики Азербайджанського медичного університету. Адреса: м. Баку, вул. Бакіханова, 23.

Стаття надійшла до редакції 21.01.2019 р., прийнята до друку 17.05.2019 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

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

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

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

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

Книжка

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

Розділ у книжці

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

Інтернет-ресурс

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

УДК 616.233/.24-002-022-07:366.652]-053.2

**Є.П. Ортеменка¹, Т.Р. Андрійчук¹, Я.Л. Солонар¹,
І.Б. Січкарь², М.О. Питлик-Яценко², Н.С. Друмова²**

Діагностична інформативність клінічних маркерів у верифікації гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів у дітей

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):18-23; doi 10.15574/SP.2019.100.18

For citation: Ortemenka YeP, Andriychuk TR, Solonar YaL, Sichkar IB et al. (2019). Diagnostic information of clinical markers in the verification of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract in children. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 18-23. doi 10.15574/SP.2019.100.18**Мета:** вивчити клінічні особливості перебігу позалікарняної пневмонії (ПП) та гострого обструктивного бронхіту у дітей різного віку для оптимізації лікування гострої патології респіраторної системи.**Матеріали і методи.** Методом простої випадкової вибірки сформована когорта хворих на гостру респіраторну патологію дітей різного віку (75 пацієнтів), які одержували стаціонарне лікування. Першу (I) клінічну групу сформував 51 пацієнт із верифікованим діагнозом «Позалікарняна пневмонія, гострий перебіг», а до другої (II) клінічної групи увійшли 24 дитини з проявами бронхообструктивного синдрому (БОС). Одержані результати аналізувалися за допомогою параметричних і непараметричних методів; оцінку діагностичної цінності тестів проводили з позиції клінічної епідеміології з урахуванням їх чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ).**Результати.** Найчастішими скаргами у хворих на ПП були кашель (100%), лихоманка (84,3%) та ознаки інтоксикації (90,2%), які лише у кожній другій дитині (45,1%) поєднувалися із задишкою. Водночас у дітей із БОС кашель (100% випадків) та задишка (83,3% спостережень) були провідною комбінацією скарг, проте нерідко у поєднанні із симптомами інтоксикації (70,8% осіб) та гіпертермією (у 66,7% дітей).Аналіз аускультативних змін над легеневиими полями показав наявність асиметричності аускультативних феноменів у більшості (90,3%) хворих I групи та у 16,7% хворих II групи ($P < 0,001$). При цьому збереження асиметричності аускультативних знахідок у динаміці спостереження два дні та більше відмічалось у 90,2% хворих на пневмонію та лише у 12,5% пацієнтів із БОС ($P < 0,001$).У пацієнтів із БОС реєструвалися наступні аускультативні ознаки: ослаблене дихання над обома легеневиими полями у кожного п'ятого пацієнта (20,8%), наявність двобічної (без асиметричності) крепітації/дрібнопухирчастих хрипів – у 12,5% осіб. Свистячі хрипи без їх чіткої фіксації вислуховувалися у всіх пацієнтів із БОС та у половини (52,9%) хворих на ПП ($P < 0,001$).**Висновки.** Найбільш чутливими у виявленні пневмонії у дітей є симптомокомплекс, що поєднує кашель, гіпертермію та/чи інтоксикацію, або комбінація кашлю із явищами інтоксикації та дихальної недостатності, а найбільш специфічними серед клінічних ознак — асиметричність притуплення перкуторного легеневого звуку, поєднання асиметричності ослабленого дихання із локальними крепітуючими/дрібнопухирцевими хрипами, що персистують деякий час на тлі отримуваної стартової емпіричної антибіотикотерапії.

Найбільш значущими ознаками гострого обструктивного бронхіту у дітей є: поєднання нормотермії із кашлем, візінгом та експіраторною задишкою; при обстеженні органів грудної клітки відсутність асиметричності перкуторних та аускультативних феноменів із одночасними ознаками здуття грудної клітки і коробковим звуком при перкусії, які, в цілому, є підставою для призначення пацієнтам дезобструктивної терапії.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, обструктивний бронхіт, діти, клінічні особливості.

Diagnostic information of clinical markers in the verification of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract in children

Ye.P. Ortemenka¹, T.R. Andriychuk¹, Ya.L. Solonar¹, I.B. Sichkar², M.A. Pitlik-Yashenko², N.S. Drumova²¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine**Objective.** To study the clinical features of the course of community-acquired pneumonia and acute obstructive bronchitis in children of different ages in order to optimize the treatment of the acute pathology of the respiratory system.**Materials and methods.** A cohort of patients with acute respiratory pathology of children with different ages (75 patients) who received inpatient treatment has been formed by the method of simple random sampling. The first (I) clinical group was formed by 51 patients with a verified diagnosis of community-acquired pneumonia, acute course, and the second (II) clinical group included 24 children, in which the infiltrative acute process in the lungs was excluded, that is, with manifestations of broncho-obstructive syndrome (BOS). According to the main clinical characteristics, the comparison groups have been comparable. The results of the study have been analyzed by parametric and non-parametric calculation methods, and the evaluation of the diagnostic value of the tests has been performed taking into account their sensitivity (Se) and specificity (Sp) from the perspective of clinical epidemiology.**Results.** The analysis of the main symptoms and signs that troubled the hospitalized patients has showed that the most frequent complaints in patients with community-acquired pneumonia (CAP) were cough (100%), fever (84,3%) and signs of intoxication (90,2%), which only in every second child (45,1%) were combined with shortness of breath. At the same time, the leading combination of complaints in children with BOS were cough (100% of cases) and dyspnea (83,3% of observations), but often in combination with symptoms of intoxication (70,8% of people) and hyperthermia (in 66,7% of children).The analysis of auscultative changes above the pulmonary fields has showed the asymmetry of auscultative phenomena in majority (90,3% of children) of patients with CAP and in 16,7% of cases in the II group of ($P < 0,001$). At the same time, the persistence of asymmetrical auscultatory changes in the dynamics of observation for ≥ 2 days has been observed in 90,2% of cases in I group and only in 12,5% patients with BOS ($P < 0,001$).There has been recorded the following auscultational symptoms in patients with BOS: weakened breathing diminished breath sounds above both pulmonary fields in every fifth (20,8%) patient, the presence of bilateral (without asymmetry) crepitation/fine bubbling rales — in 12,5% of subjects. Whistling dry rales without their specific localization have been heard in all patients with BOS but in half (52,9%) patients with pneumonia ($P < 0,001$).**Conclusion.** In detecting pneumonia in children the most sensitive signs were the symptoms' complex combining cough, hyperthermia and/or intoxication, or a combination of cough with symptoms of intoxication and respiratory failure, but the most specific clinical signs were asymmetric dullness on lung percus-

sion and combination of asymmetric diminished breath sounds with focal crepitation/fine bubbling rales which are persisting several days against the background of the initial empirical antibiotic therapy.

The most significant signs of acute obstructive bronchitis in children were: the combination of normothermia with cough, wheezing, and expiratory dyspnea, and the absence of asymmetry of percussion and auscultatory phenomena along of signs of chest distention and bandbox percussion sound during examination of the chest, which, in general, are constitute sufficient grounds for patients' assigning of desobstructive therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, obstructive bronchitis, children, clinical features.

Диагностическая информативность клинических маркеров в верификации острых инфекционно-воспалительных процессов нижних дыхательных путей у детей

Е.Л. Ортеменка¹, Т.Р. Андрийчук¹, Я.Л. Солонар¹, И.Б. Сичкар², М.А. Пытлык-Яценко², Н.С. Друмова²

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

²Черновицкая областная детская клиническая больница, Украина

Цель: изучить клинические особенности течения внебольничной пневмонии (ВП) и острого обструктивного бронхита у детей разного возраста для оптимизации лечения острой патологии респираторной системы.

Материалы и методы. Методом простой случайной выборки сформирована когорта больных острой респираторной патологией детей разного возраста (75 пациентов), получавших стационарное лечение. Первую (I) клиническую группу сформировал 51 пациент с верифицированным диагнозом «внебольничная пневмония, острое течение», а во вторую (II) клиническую группу вошли 24 ребенка, у которых инфильтративный острый процесс в легких был исключен, то есть с проявлениями бронхообструктивного синдрома (БОС). По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы. Полученные результаты исследования анализировались с помощью параметрических и непараметрических методов, а оценку диагностической ценности тестов проводили с позиции клинической эпидемиологии с учетом их чувствительности (ЧТ) и специфичности (СТ).

Результаты. Наиболее частыми жалобами у больных внебольничной пневмонией (ВП) были кашель (100%), лихорадка (84,3%) и признаки интоксикации (90,2%), которые только у каждого второго ребенка (45,1%) сочетались с одышкой. В то же время у детей с БОС кашель (100% случаев) и одышка (83,3% наблюдений) были ведущей комбинацией жалоб, однако нередко в сочетании с симптомами интоксикации (70,8% лиц) и гипертермией (в 66,7% детей).

Анализ аускультативных изменений над легочными полями показал наличие асимметричности аускультативных феноменов у большинства (90,3%) больных I группы и у 16,7% II группы ($P < 0,001$). При этом сохранение асимметричности аускультативных находок в динамике наблюдения ≥ 2 дня отмечалось у 90,2% больных пневмонией и лишь у 12,5% пациентов с БОС ($P < 0,001$).

У пациентов с БОС регистрировались следующие аускультативные признаки: ослабленное дыхание над обоими легочными полями у каждого пятого пациента (20,8%), наличие двусторонней (без асимметричности) крепитации/мелкопузырчатые хрипы — у 12,5% человек. Свистящие хрипы без их четкой фиксации выслушивались у всех пациентов с БОС и у половины (52,9%) больных пневмонией ($P < 0,001$).

Выводы. Наиболее чувствительными в выявлении пневмонии у детей является симптомокомплекс, сочетающий кашель, гипертермию и/или интоксикацию, или комбинация кашля с явлениями интоксикации и дыхательной недостаточности, а наиболее специфичными среди клинических признаков — асимметричность притупления перкуторного легочного звука, сочетание асимметричности ослабленного дыхания с локальными крепитирующими/мелкопузырчатыми хрипами, которые персистируют некоторое время на фоне получаемой стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

Наиболее значимыми признаками острого обструктивного бронхита у детей являются: сочетание нормотермии с кашлем, визингом и экспираторной одышкой; при обследовании органов грудной клетки отсутствие асимметричности перкуторных и аускультативных феноменов с одновременными признаками вздутия грудной клетки и коробочным звуком при перкуссии, которые, в целом, являются основанием для назначения пациентам дезобструктивной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, обструктивный бронхит, дети, клинические особенности.

Вступ

Захворювання респіраторної системи залишаються одними з найбільш соціально значущих у педіатрії, що зумовлене високим рівнем поширеності та зростаючим темпом захворюваності серед дитячого населення, необхідністю стаціонарного лікування і спостереження пацієнтів та високим рівнем смертності [1,5].

Пневмонія та гострий бронхіт (простий та обструктивний) залишаються найбільш розповсюдженими захворюваннями респіраторного тракту, а кашель — найбільш поширеною причиною звернень пацієнтів за амбулаторну (2,5 млн населення) і невідкладну (понад 4 млн.) допомогу [1,10].

Слід зазначити, що сучасні настанови щодо менеджменту респіраторної патології зводяться до того, що гострий бронхіт у 95% випадків спричиняють вірусні інфекції, він є самолімітованим захворюванням і не потре-

бує призначення антибіотиків, проте антибіотики залишаються основними етіотропними препаратами у лікуванні пневмонії і кашлюка [1–5].

Верифікація діагнозу гострої респіраторної патології ґрунтується на даних анамнезу, клінічних симптомах, результатах параклінічного дослідження [1,2,3,10]. При цьому коректний діагноз (пневмонії або бронхіту) визначає не тільки вірну лікувальну тактику, але й, нерідко, життя пацієнтів. За даними світової статистики, пневмонії залишаються провідною інфекційною причиною смерті дітей віком до п'яти років. Так, у 2015 році у світі від пневмонії померло 920 000 дітей даної вікової категорії, що становило 15% усього дитячого населення [5,6].

Анатомо-фізіологічні особливості респіраторної системи дітей зумовлюють те, що запальні процеси бронхіального дерева та аль-

веолярної тканини у них перебігають зі схожими клінічними симптомами, що вирізняються недостатньою чутливістю і, тим більше, специфічністю [2,5,8]. Так, синдром бронхіальної обструкції може маскувати інфільтративний процес легень, а інтоксикація, лихоманка і диспное почасти асоціюють із гострим перебігом бронхіту [2,3,8].

Оскільки збудниками гострого бронхіту та позаликарняної неускладненої пневмонії у дітей грудного і раннього віку переважно є вірусні патогени [2,3,4,10], основні клінічні симптомокомплекси за даних нозологічних форм можуть імітувати один одного чи навіть накладатися за їх коморбідного перебігу [6,8,9].

Оскільки наразі неможливо розрізнити експрес-методами вірусну і бактеріальну етіологію пневмонії, запальний процес при даній патології є підставою для стартової емпіричної антибіотикотерапії [1,2,5,6,7], а діагноз гострого бронхіту виключає таку необхідність [3,4,9], проблема диференціального діагнозу гострих інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей залишається актуальною.

Мета роботи: для оптимізації етіотропної терапії інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів (а саме позаликарняних неускладнених пневмоній та гострих обструктивних бронхітів) у дітей різного віку вивчити показники діагностичної цінності клінічних симптомів і симптомокомплексів за даної гострої патології респіраторної системи.

Матеріал і методи дослідження

Методом простої випадкової вибірки сформована когорта хворих на гостру інфекційно-запальну патологію респіраторної системи 75 дітей різного віку, які одержували стаціонарне лікування в пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Чернівці.

Першу (I) клінічну групу сформував 51 пацієнт з верифікованою позаликарняною пневмонією гострого перебігу, а до другої (II) клінічної групи увійшли 24 дитини із заключним діагнозом «Гострий обструктивний бронхіт», тобто з проявами гострого бронхообструктивного синдрому (БОС).

За основними клінічними характеристиками групи порівняння були однорідними. Так, кількість пацієнтів чоловічої статі у I та II групах порівняння становила відповідно

47,1% та 58,3% випадків ($P>0,05$), а частка мешканців села — 58,8% у I групі та 79,2% у II групі порівняння ($P>0,05$).

Результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів STATISTICA 5 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості P (за критерієм Стьюдента), R_f (методом кутового перетворення Фішера). Оцінку діагностичної цінності клінічних показників у верифікації окремих нозологічних форм респіраторної патології у дітей проводили з позиції клінічної епідеміології з урахуванням чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ) тестів.

Дослідження виконані з дотриманням етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.) та відповідними наказами МОЗ України; протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом ОДКЛ для всіх учасників.

Результати дослідження та їх обговорення

Слід зазначити, що на момент госпіталізації до стаціонару у I групі спостереження позаликарняну пневмонію (ПП) діагностували у 88,2% пацієнтів, ускладнену БОС — у 23,5% випадків. Водночас серед дітей II групи спостереження основним діагнозом при госпіталізації виявився БОС — у 100% випадків, проте пневмонію як супутню патологію підозрювали в кожного третього пацієнта (33,3% спостережень). Така ситуація, на нашу думку, ще раз підкреслює актуальність обраної теми та неспецифічність клінічних симптомів пневмоній та БОС.

Встановлено, що пацієнти, які отримували лікування з приводу гострого БОС, були вірогідно молодшими (середній вік $4,6\pm 0,5$ року) за хворих I групи (середній вік $6,6\pm 0,6$ року; $P<0,05$).

Аналіз основних симптомів та ознак, які турбували госпіталізованих пацієнтів, показав, що найбільш частими скаргами у хворих на пневмонію були кашель (100%), лихоманка (84,3%) та ознаки інтоксикації (слабкість, млявість, зниження апетиту, головний біль, нудота — 90,2% випадків), які лише у кожній другій дитині (45,1%) поєднувалися із задишкою. Водночас у дітей із БОС кашель (100% випадків) та задишка (83,3% спостережень)

були провідною комбінацією скарг, проте нерідко у поєднанні із симптомами інтоксикації (у 70,8% осіб) та гіпертермією (у 66,7% дітей).

При оцінці ознак, виявлених при об'єктивному обстеженні, встановлено, що гіпертермія вірогідно частіше відмічалася у дітей, хворих на ПП (середня аксиллярна температура тіла становила $37,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$), ніж у пацієнтів із БОС ($37,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$; $P=0,0001$). Слід зазначити, що фебрильна лихоманка ($38,0^\circ\text{C}$ та вище) траплялася майже у половини (45,1% випадків) пацієнтів I групи, проте лише у 2 дітей (8,3% спостережень) із БОС ($P_{\phi} < 0,01$), а нормальна температура тіла (до $37,0^\circ\text{C}$) відмічалася майже в половині випадків (45,8%) у II групі, проте лише у 15,7% хворих на ПП ($P_{\phi} < 0,03$). Водночас показано, що тривалість лихоманки ≥ 2 доби та більше мала місце майже у половині (43,1%) спостережень серед хворих на ПП та лише у 3 (12,5%; $P_{\phi} < 0,01$) пацієнтів II групи.

Слід зазначити, що на момент госпіталізації поєднання проявів дихальної недостатності (ДН) та інтоксикації практично вдвічі частіше (у 95,9% випадків) реєструвалося у хворих на ПП, ніж у хворих II групи (54,2% хворих; $P < 0,01$). Проте у більшості дітей (91,7%) II групи спостереження важкості стану зумовлювалася поєднанням ДН із проявами БОС. Водночас поєднання ДН, явищ БОС та інтоксикації виступало провідним симптомокомплексом майже у половини пацієнтів обох груп спостереження (44,7% та 45,8% осіб у I та II клінічних групах відповідно; $P > 0,05$).

При динамічному спостереженні за хворими встановлено, що тахіпное (підвищена відносно віку частота дихання) тривалістю понад три доби зареєстроване у третини (35,3%) хворих на пневмонію та лише у 12,5% пацієнтів із гострим бронхітом ($P_{\phi} < 0,05$).

Сатурація артеріальної крові киснем (SpO_2) у пацієнтів груп спостереження при госпіталізації суттєво не відрізнялася і становила в середньому $94,9 \pm 0,5\%$ та $94,2 \pm 0,7\%$ ($P > 0,05$). Водночас відмічено, що при надходженні до стаціонару виразніший ступінь гіпоксемії ($\text{SpO}_2 < 94\%$) реєструвався майже у половини (41,2%) пацієнтів із БОС та лише у кожного четвертого (23,3%) хворого на пневмонію ($P_{\phi} > 0,05$). Більш виразний ступінь гіпоксемії у пацієнтів з БОС непрямо підтверджувала реєстрація у II клінічній групі статистично значущого кореляційного зв'язку наявності експіраторної задишки у пацієнтів з рівнем SpO_2

($r = -0,5$; $P = 0,037$). Таким чином, за інфільтративного процесу у паренхімі легень компенсація насичення крові киснем здійснюється переважно шляхом посилення частоти дихання.

Аналіз отриманих даних з позиції клінічної епідеміології дає підстави вважати, що у дітей різного віку поєднання кашлю з гіпертермією або інтоксикацією, або комбінація кашлю із явищами інтоксикації та ДН є достатньо чутливим (ЧТ=84–96%) симптомокомплексом у встановленні попереднього діагнозу «Позалікарняна пневмонія». Однак зазначені скарги, з урахуванням значної частки (54–71% спостережень) хибнопозитивних результатів, не можна використовувати з метою остаточної верифікації гострого запалення легень.

Водночас у хворих з нормальною температурою тіла (до $37,0^\circ\text{C}$) поєднання кашлю із задишкою є високочутливою (ЧТ=86%) скринінговою ознакою щодо гострого БОС. Аналогічно, наявність візингу у пацієнтів, через незначний відсоток (8%) хибнопозитивних результатів, можна вважати високоспецифічним симптомом, що підтверджує порушення бронхіальної прохідності.

Структура перкуторних та аускультативних феноменів, виявлених при проведенні фізи-

Таблиця 1

Частота перкуторних та аускультативних ознак у дітей груп порівняння

Ознака	I група, % випадків	II група, % випадків	P
Перкуторно тимпанічний звук	45,1	95,8	$P < 0,001$
Притуплення локальне	96,1	12,5	$P < 0,001$
Асиметричне ослаблене дихання	84,3	8,3	$P < 0,001$
Симетричне ослаблене дихання	НВ*	20,8	$P < 0,05$
Наявність крепітації/дрібнопухирчастих хрипів	72,5	20,8	$P < 0,02$
Наявність асиметричності крепітації, фіксованих дрібнопухирчастих хрипів	66,7	8,3	$P_{\phi} < 0,001$
Дифузні свистячі хрипи обабіч	52,9	100	$P < 0,001$
Асиметричність аускультативних феноменів	90,3	16,7	$P_{\phi} < 0,001$
Тривалість асиметричності аускультативних знахідок ≥ 2 дні	90,2	12,5	$P_{\phi} < 0,001$
Поєднання локальних перкуторних та аускультативних ознак	60,8	4,2	$P < 0,001$

Примітка: *НВ – не виявлено.

кального обстеження органів грудної клітки дітей груп спостереження, наведена в табл. 1.

Аналіз наведених вище даних показав, що ознаки гіпервентиляції (тимпанічний або коробковий перкуторний звук) виявлялися практично в усіх (95,8% випадків) пацієнтів із БОС та майже у половини (45,1% спостережень) дітей із ПП ($P < 0,001$). Водночас локальне притуплення перкуторного звуку виявили у 96,1% хворих на пневмонію та лише у 3 (12,5%) пацієнтів II групи ($P < 0,001$).

У цілому аналіз аускультативних змін над легeneвими полями показав наявність асиметричності аускультативних феноменів (ослаблене дихання, локальність додаткових шумів – крепітації або дрібнопухирчастих хрипів) у більшості (90,3% дітей) хворих на ПП та у 16,7% випадків у II групі порівняння ($P < 0,001$). Водночас відмічено, що асиметричність аускультативних знахідок над легенями зберігалася в середньому значно довше в динаміці спостереження у хворих на пневмонію ($6,6 \pm 0,4$ доби), ніж у пацієнтів із БОС ($0,4 \pm 0,2$ доби; $P < 0,0001$). При цьому збереження асиметричності аускультативних змін у динаміці спостереження два дні та більше відмічалася у 90,2% хворих на пневмонію та лише у 3 (12,5%) пацієнтів із БОС ($P < 0,001$).

У пацієнтів із БОС при обстеженні реєструвалися наступні аускультативні ознаки: ослаб-

лене дихання над обома легeneвими полями у кожного п'ятого пацієнта (20,8% осіб), наявність двобічної (без асиметричності) крепітації/дрібнопухирчастих хрипів – у 12,5% осіб. Дифузні свистячі хрипи (без їх чіткої фіксації) вислуховувалися у всіх пацієнтів із БОС та у половини (52,9%) хворих на пневмонію ($P < 0,001$).

Показники діагностичної цінності виявлених клінічних показників у верифікації пневмонії у дітей з гострою інфекційно-запальною респіраторною патологією наведені в табл. 2

Аналіз отриманих даних показав, що аускультативні та перкуторні ознаки запалення та консолідації легеневої тканини, а саме асиметричність притуплення легеневого звуку перкуторно, поєднання таких аускультативних феноменів, як асиметричне ослаблене дихання та наявність локальних крепітуючих/дрібнопухирчастих хрипів, що персистують деякий час на тлі отримуваної стартової емпіричної антибіотикотерапії, є найбільш значущими клінічними об'єктивними ознаками у верифікації пневмонії у дітей.

Водночас при проведенні об'єктивного обстеження виявлення здуття грудної клітки та наявність коробкового звуку при перкусії грудної клітки можна вважати скринінговими ознаками БОС у дітей завдяки їх високій чутливості (ЧТ=88% та 96% відповідно). Водночас наявність експіраторної задишки у пацієнтів із респіраторною патологією та симетричність крепітуючих хрипів, які швидко зникають на тлі дезобструктивної терапії пацієнтів, виявляються високоспецифічними (СТ=90% та 94% відповідно) ознаками порушення прохідності дихальних шляхів, завдяки чому їх варто використовувати для підтвердження синдрому бронхіальної обструкції.

Висновки

Аналіз отриманих даних з позиції клінічної епідеміології дає підстави вважати, що поява у дітей кашлю, що перебігає на тлі гіпертермії та/чи інтоксикації, або комбінації кашлю із явищами інтоксикації та ДН є високочутливими (ЧТ=84-96%) скринінговими ознаками ПП і показаннями для проведення подальшого клініко-параклінічного обстеження пацієнтів з метою остаточної верифікації діагнозу. Водночас такі аускультативні та перкуторні ознаки, як асиметричність притуплення легеневого звуку перкуторно, поєднання асиметричності ослабленого дихання із локальними крепітую-

Таблиця 2

Діагностична цінність окремих клінічних показників у верифікації позалікарняної пневмонії у дітей

Показник		Діагностична цінність	
		ЧТ, %	СТ, %
Об'єктивні ознаки	Тахіпноє >3 днів	35	88
	Лихоманка ≥ 2 днів	43	88
	Грудна клітка не здута	69	88
	Змішаний тип задишки	67	88
	Асиметричне ослаблення дихання	84	92
	Асиметричність крепітуючих хрипів	67	92
	Асиметричність аускультативних феноменів	90	83
	Асиметрія аускультативних феноменів ≥ 2 днів	90	88
	Локальне притуплення легеневого звуку	96	88
	Поєднання локальних перкуторних та аускультативних ознак	61	96

чими/дрібнопухирчастими хрипами, що персистують деякий час на тлі отримуваної стартової емпіричної антибіотикотерапії, є найбільш значущими (СТ=88-96%) клінічними об'єктивними ознаками у верифікації пневмонії у дітей.

Встановлено, що високочутливими (ЧТ=86-96%) скринуючими ознаками гострого обструктивного бронхіту є поєднання у хворих з нормальною температурою тіла кашлю і задишки, а також виявлення при об'єктивному обстеженні здуття грудної клітки і коробкового звуку при перкусії грудної клітки. При цьому візінг, експіраторна задишка у пацієнтів із респіраторною патологією та симетричність

крепітуючих хрипів, які швидко зникають на тлі дезобструктивної терапії, є високоспецифічними (СТ=90-94%) ознаками порушення бронхіальної прохідності у дітей.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на суперечливі літературні дані щодо інформативності та необхідності додаткових методів дослідження в діагностиці пневмоній та гострих бронхітів, доцільним є вивчення діагностичної цінності результатів параклінічних методів обстеження у дітей з гострою респіраторною патологією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Dona D, Zingarella S, Gastaldi A, Lundin R et al. (2018). Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. PLOS ONE. 13 (2): e0193581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193581>
2. Evertsena J, Baumgardner DJ, Regnera A, Banerjeeb I. Diagnosis and management of pneumonia and bronchitis in outpatient primary care practices. (2010). Prim Care Respir J. 19 (3): 237-241. doi 10.4104/pcrj.2010.00024
3. Kinkade S, Long NA. (2016). Acute Bronchitis. Am Family Physician. 94 (7): 560-6. <http://www.aafp.org/afp/2016/1001/p560-s1>.
4. Kochling A, Loffler C, Reinsch S, Hornung A et al. (2018). Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. Implementation Science. 13(47): 1-25. <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0732-y>
5. Mathura S, Fuchsb A, Bielickia J, Van Den Ankerb J, Sharlanda M. (2018). Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. Paediatrics and International Child Health. 38 (S1): 66-75. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>
6. May GSJ, Nkwopara E, Ambler G, McCollum ED et al. (2018). Methods for conducting a double-blind randomized controlled clinical trial of three days versus five days of amoxicillin dispersible tablets for chest indrawing childhood pneumonia among children two to 59 months of age in Lilongwe, Malawi: a study protocol. BMC Infectious Diseases. 18: 476-486. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3379-z>
7. Pietro P, Alberighi ODC, Silvestri M, Tosca MA et al. (2017). Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. Italian J. of Pediatrics. 43: 113-26. doi 10.1186/s13052-017-0432-2
8. Rodrigues CMC, Grovesc H. (2018). Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. J. Clin Microbiol. 56 (3): 1318-27. <https://doi.org/10.1128/JCM.01318-17>.
9. Sausta LT, Bjerrumb L, Siersmab V, Arpia M, Hansenc MP. (2018). Quality assessment in general practice: diagnosis and antibiotic treatment of acute respiratory tract infections. Scandinavian J. Primary Health Care. 36(4): 372-379. <https://doi.org/10.1080/02813432.2018.1523996>
10. Singh A, Zahn E. Acute Bronchitis. Affiliations: UConn/Hartford Hospital (Last Update: March 22, 2019). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>

Відомості про авторів:

Ортеменка Євгенія Павлівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207-А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-1794-3921>

Андрійчук Тетяна Романівна — лікар-інтерн каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207-А; тел. (0372) 575-660.

Солонар Яна Леонідівна — студентка 5-го курсу медичного факультету №4 ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2; тел. роб. (0372) 575-660.

Січкач Інна Борисівна — лікар вищої категорії, зав. пульмонологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207-А; тел. (0372) 575-660.

Питлик-Яценко Марина Олександрівна — лікар-алерголог дитячий пульмонологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207-А; тел. (0372) 575-660.

Друмова Наталя Сергіївна — лікар-пульмонолог дитячий пульмонологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207-А; тел. (0372) 575-660.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2019 р., прийнята до друку 06.05.2019 р.

УДК 616.127.008.331.1:616-056.52-03-053.31

С.В. Кожокарь, Н.Г. Мэтрэгунэ, Л.И. Бикир-Тхорьяк

Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей

Институт Кардиологии Республики Молдова, г. Кишинев

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):24-32; doi 10.15574/SP.2019.100.24

For citation: Cojocar SV, Metregune NG, Bikir-Tkhoryak LI. (2019). Perinatal Programming of Hypertension and Obesity in Children. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 24-32. doi 10.15574/SP.2019.100.24

На сегодня накоплены многочисленные данные о влиянии перинатальных факторов риска на развитие артериальной гипертензии (АГ) и ожирения у детей. Выявление и устранение этих факторов дает возможность предотвращения АГ и ожирения у детей.

Цель: определение роли перинатальных факторов риска на развитие АГ и ожирения у детей в возрасте 10–18 лет.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 218 детей с избыточным весом/ожирением в возрасте 10–18 лет, которые были разделены на две группы в соответствии с параметрами артериального давления: I группа — 108 детей с АГ, II группа — 110 детей с нормальным артериальным давлением. Для выявления перинатальных факторов риска проводили анкетирование матерей.

Результаты. Недоношенные дети и дети с низким весом при рождении по сравнению с детьми, рожденными в срок, имели более высокие показатели индекса массы тела ($31,6 \pm 0,82$ и $31,6 \pm 0,83$ против $28,8 \pm 0,30$), окружности талии ($99,8 \pm 2,60$ и $100,2 \pm 2,42$ против $89,1 \pm 0,87$ см) и систолического артериального давления ($150,1 \pm 5,02$ и $154,5 \pm 4,47$ против $134,6 \pm 2,29$ мм рт. ст.). Более выраженную степень ожирения, в частности абдоминального, а также более высокие цифры систолического артериального давления имели дети, находившиеся на искусственном вскармливании, естественном вскармливании менее 6 месяцев и дети на раннем прикорме. Из материнских факторов риска были выявлены АГ и пассивное курение во время беременности.

Выводы. На развитие АГ и ожирения у детей повлияли такие факторы риска, как АГ у матери, пассивное курение во время беременности, задержка внутриутробного развития, недоношенность, искусственное вскармливание и ранний прикорм на первом году жизни.

Ключевые слова: перинатальные факторы риска, дети, ожирение, артериальная гипертензия.

Perinatal Programming of Hypertension and Obesity in Children

S.V. Cojocar, N.G. Metregune, L.I. Bikir-Tkhoryak

Institute of Cardiology of the Republic of Moldova, Chisinau

Numerous data on the effect of perinatal risk factors on the development of arterial hypertension (AH) and obesity in children have been accumulated. Identification and elimination of these factors makes it possible to prevent hypertension and obesity in children.

Objective: to determine the role of perinatal risk factors for development of hypertension and obesity in children aged 10–18 years.

Materials and methods. The study involved 218 overweight / obese children aged 10–18 years. They were divided into two groups according to blood pressure parameters: Group I — 108 children with hypertension, Group II — 110 children with normal blood pressure. To identify perinatal risk factors, the mothers were surveyed.

Results. Prematurely born and children with low birth weight as compared with children born at term had higher body mass index ($31,6 \pm 0,82$ and $31,6 \pm 0,83$ vs. $28,8 \pm 0,30$), with waist circumference ($99,8 \pm 2,60$ and $100,2 \pm 2,42$ vs. $89,1 \pm 0,87$ cm), and systolic blood pressure ($150,1 \pm 5,02$ and $154,5 \pm 4,47$ vs. $134,6 \pm 2,29$ mm Hg). More pronounced degree of obesity, in particular, abdominal, as well as higher systolic blood pressure was registered in children who were bottle-fed, breast-fed for less than 6 months and in children who received early dietary supplements. Among maternal risk factors, hypertension and passive smoking during pregnancy were identified.

Conclusions. Hypertension and obesity development in children have been influenced by such risk factors as maternal hypertension, passive smoking during pregnancy, intrauterine fetus growth retardation, premature birth, artificial feeding and early feeding in the first year of life.

Key words: perinatal risk factors, children, obesity, arterial hypertension.

Перинатальне програмування артеріальної гіпертензії та ожиріння у дітей

С.В. Кожокарь, Н.Г. Мэтрэгунэ, Л.И. Бикир-Тхорьяк

Институт Кардіології Республіки Молдова, м. Кишинів

На сьогодні накоплені численні дані про вплив перинатальних факторів ризику на розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння у дітей. Виявлення та усунення цих факторів дає можливість запобігання АГ та ожирінню у дітей.

Мета: визначення ролі перинатальних факторів ризику на розвиток АГ та ожиріння у дітей віком 10–18 років.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 218 дітей з надмірною вагою /ожирінням віком 10–18 років, які були розподілені на дві групи відповідно до параметрів артеріального тиску: I група — 108 дітей з АГ, II група — 110 дітей з нормальним артеріальним тиском. Для виявлення перинатальних факторів ризику проводили анкетування матерів.

Результати. Недоношені діти та діти з низькою вагою при народженні порівняно з дітьми, народженими у термін, мали вищі показники індексу маси тіла ($31,6 \pm 0,82$ і $31,6 \pm 0,83$ проти $28,8 \pm 0,30$), окружності талії ($99,8 \pm 2,60$ і $100,2 \pm 2,42$ проти $89,1 \pm 0,87$ см) і систолічного артеріального тиску ($150,1 \pm 5,02$ і $154,5 \pm 4,47$ проти $134,6 \pm 2,29$ мм рт. ст.). Виразніший ступінь ожиріння, зокрема абдоминального, а також вищі цифри систолічного артеріального тиску мали діти, що знаходилися на штучному вигодовуванні, природному вигодовуванні менше 6 місяців та діти на ранньому прикормі. З материнських факторів ризику були виявлені АГ та пассивне куріння під час вагітності.

Висновки. На розвиток АГ та ожиріння у дітей мали вплив такі фактори ризику, як АГ у матері, пассивне куріння під час вагітності, затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність, штучне вигодовування і ранній прикорм на першому році життя.

Ключові слова: перинатальні фактори ризику, діти, ожиріння, артеріальна гіпертензія.

Введение

В настоящее время получены многочисленные данные о влиянии перинатальных факторов риска на развитие артериальной гипертензии (АГ) и ожирения в последующей жизни. При этом значение раннего постнаталь-

ного периода в модулировании программирования АГ и ожирения позволяет надеяться на возможность предотвращения данных заболеваний в течение так называемого тысячедневного «окна возможностей». Таким обра-

зом, этот период развития является, по-видимому, тем периодом, в течение которого профилактические мероприятия потенциально могут предотвратить фетальное программирование АГ и ожирения [11,26,27].

Согласно гипотезе «фетального программирования», выдвинутой Баркером более 20 лет назад, негативные влияния в критические периоды развития ребенка, такие как внутриутробный и ранний постнатальный, приводят к морфологическим и физиологическим изменениям, что предрасполагает к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в зрелом возрасте [11]. Факторы риска со стороны матери, влияющие на фетальное программирование, можно разделить на три основные группы: 1) клинически значимые ССЗ во время беременности; 2) другие факторы риска ССЗ, такие как хронические или гестационные дисметаболические нарушения; 3) факторы, не связанные с АГ и ожирением, но влияющие на рост плода и способствующие развитию ССЗ в последующем поколении [27].

Благодаря функциональной и структурной незрелости различных систем и органов, недоношенные дети имеют более высокую предрасположенность к заболеваемости и смертности. Повышенный риск АГ, отмеченный у недоношенных новорожденных, имеет многофакторное происхождение, тогда как преждевременные роды приводят к нарушениям функции и развития сердца, почек, сосудов и нейронов [26].

Соотношение эластина к жесткому коллагену в артериальной стенке является основным фактором, определяющим растяжение и эластичность артерий, что является ключевой причиной повышения систолического артериального давления (САД) и пульсового давления у взрослых. Синтез эластина в сосудах достигает высоких уровней в конце беременности, быстро уменьшается после рождения и минимален в аорте взрослого человека. Таким образом, прерывание синтеза эластина в конце периода беременности (например, в случае преждевременных родов) может иметь долгосрочные последствия [26]. В исследовании Р. Нови и соавт. показано, что подростки, родившиеся недоношенными, имели меньший диаметр просвета аорты, сонной и плечевой артерий по сравнению с контрольной группой, родившейся в срок [16]. Следовательно, недоношенность нарушает правильное развитие сосудистого дерева, что приводит к более жестким артериям, узкому сосудистому про-

свету и относительно узким кровеносным сосудам и способствует развитию эндотелиальной дисфункции и АГ [2].

В.М. Brenner и соавт. на основании клинических наблюдений животных более 20 лет назад выдвинул гипотезу о том, что ограниченное количество нефронов предрасполагает к развитию АГ в более позднем возрасте [8]. Подтверждением концепции Бреннера является морфологическое исследование Keller и соавт., которые при вскрытии пациентов с АГ выявили примерно на 50% меньше почечных клубочков и средним объемом на 50% выше по сравнению со здоровыми людьми [21]. Этот факт был подтвержден и в другом морфологическом исследовании у кавказских американцев и не подтвердился у афроамериканцев [17]. Данное несоответствие указывает, что на развитие АГ влияет не количество нефронов, а, скорее всего, время и среда, в которой возникает дефицит нефронов [22]. Потребление продуктов с повышенным количеством соли во время беременности может вызвать гиперреактивность почек на стресс, и даже при отсутствии какого-либо дефицита нефронов повышается вероятность развития АГ в более позднем возрасте, не исключая вовлечение и активацию симпатико-надпочечниковой системы [29]. Ограничение потребления белка, особенно в последнем триместре беременности, когда происходит интенсивный нефрогенез, приводит к сокращению на 20–30% количества нефронов и к последующему развитию АГ. Внешние факторы, влияющие на формирование нефрона, появляются одновременно с самыми большими изменениями в ДНК, особенно метилирование и ацетилирование гистонов, что ведет к изменению экспрессии генов. Данные изменения могут взаимодействовать с мутациями в нескольких генах, участвующих в нефрогенезе [22]. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у детей, рожденных с уменьшенным количеством нефронов, может служить компенсаторным механизмом для поддержания нормальной почечной фильтрации [22]. Активируясь, ренин-ангиотензин-альдостероновая система увеличивает скорость клубочковой фильтрации, что способствует поддержанию АГ [26].

В других исследованиях было констатировано повышение активности симпатического компонента у недоношенных детей. Данный факт доказывает внутриутробное программирование вегетативной нервной системы, увели-

чивая риск появления АГ и других ССЗ в более зрелом возрасте [7]. На активность симпатической нервной системы влияет хроническое воспаление, в том числе и воспалительные цитокины, секретируемые жировой тканью, а также повышенная экспрессия РААС [25].

Эндотелиальная дисфункция является еще одним механизмом, который объясняет развитие АГ во взрослой жизни у детей, родившихся с низкой массой тела. Пертурбация эндотелиальной функции вызвана нарушенным ангиогенезом во внутриутробном периоде, а также снижением выработки и функции оксида азота (NO). Другие факторы, такие как увеличение провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, метаболическая экспрессия генов, активация Na⁺, K⁺-АТФазы, изменения вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и активация РААС, были признаны механизмами развития АГ во взрослой жизни у детей с отставанием во внутриутробном развитии [2,7,27,26]. Несмотря на достигнутые результаты, гипотеза «фетального программирования» нуждается в дополнительных исследованиях, чтобы окончательно утвердить ее роль в развитии АГ и ожирения.

Целью исследования было определение роли перинатальных факторов риска в развитии АГ и ожирения у детей в возрасте 10–18 лет.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 218 детей с избыточным весом/ожирением в возрасте 10–18 лет, которые были разделены на две группы в соответствии с параметрами артериального давления: I группа — 108 детей с АГ,

II группа — 110 детей с нормальным артериальным давлением. Степень ожирения была определена при помощи индекса массы тела (ИМТ), а полученные данные сравнивались с центильной картой. При интерпретации значений, полученных при измерении окружности талии (ОТ), использовались таблицы возрастного и гендерного центиля. Диагноз АГ был установлен в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению АГ у детей Европейского общества кардиологов (Emprag Lurbea и др., 2016). Для выявления факторов риска был применен метод анкетирования. Анкета включала ряд вопросов, в частности о питании матери во время беременности, перенесенных заболеваниях, а также активном/пассивном курении во время беременности, гестационном возрасте и весе ребенка при рождении, продолжительности естественного вскармливания, физическом развитии на первом году жизни и др.

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

Результаты исследования

Анализируя факторы риска со стороны матери, мы выявили, что АГ до беременности страдали 28 (25,93%) матерей из группы детей с АГ и 8 (7,27%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением. В то же время АГ во время беременности была установлена у 11 (10,19%) матерей из группы детей

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования в соответствии с материнскими факторами риска

Заболевания / ФР во время беременности	Ответы респондентов	Избыточный вес/ ожирение (n=218)				χ ²	p
		АГ+(n=108)		АГ- (n=110)			
		абс.	%	абс.	%		
АГ	отсутствует	68	63,89	102	92,73	28,464	<0,001
	до беременности	28	25,93	8	7,27		
	вызвана беременностью	11	10,19	–	–		
СД II типа	отсутствует	90	83,33	94	85,45	0,574	>0,05
	был до беременности	12	11,11	9	8,18		
	вызван беременностью	6	5,56	7	6,36		
Пассивное курение	нет	83	76,85	106	96,36	17,989	<0,001
	да	25	23,15	4	3,64		
Нерациональное питание во время беременности	нет	37	34,26	43	39,09	0,548	>0,05
	да	71	65,74	67	60,91		
Употребление алкоголя во время беременности	нет	105	97,22	109	99,09	1,057	>0,05
	да	3	2,78	1	0,91		

Примечание: АГ+ — дети с артериальной гипертензией; АГ- — дети с нормальным артериальным давлением.

Таблиця 2

Срок рождения в соотношении с параметрами ожирения и давления

Показатель	<37 недель			38–42 недели			>42 недель			F	p
	n	M	m	n	M	m	n	M	m		
ИМТ	30	31,6	0,82	161	28,8	0,30	27	28,6	0,47	7,51	<0,001
ОТ (см)	30	99,8	2,60	161	89,1	0,87	27	90,1	2,20	10,81	<0,001
САД (мм рт.ст.)	30	150,1	5,02	161	134,6	2,29	27	121,7	4,46	7,34	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	30	76,2	1,10	161	75,2	0,53	27	74,4	1,29	0,48	>0,05

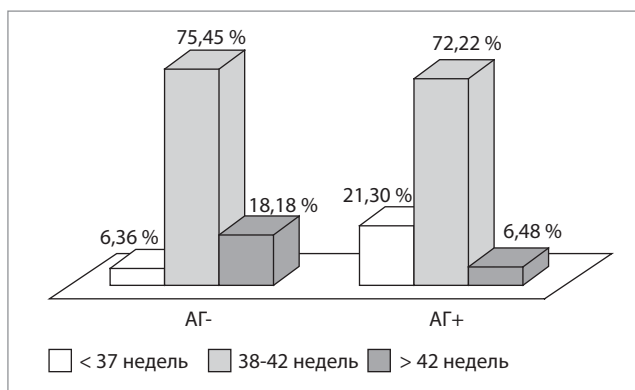
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

с АГ ($\chi^2=28\ 464$; $p<0,001$). Сахарный диабет II типа до беременности был определен у 12 (11,11%) матерей из группы детей с АГ и у 9 (8,18%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением. Пассивное курение во время беременности чаще встречалось у матерей детей с АГ ($n=25$; 23,15%) по сравнению с группой детей с нормальным артериальным давлением ($n=4$; 3,64%) ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$). Неправильное питание во время беременности было констатировано в обеих исследованных группах, без статистически значимых значений.

Признали употребление алкоголя во время беременности 3 (2,78%) матери из группы детей с АГ и 1 (0,91%) из матерей группы детей с нормальным артериальным давлением (табл. 1).

Преждевременно родились 23 (21,30%) ребенка из группы АГ и 7 (6,36%) из группы нормального артериального давления. В то же время в срок родились 78 (72,22%) детей в группе АГ и 83 (75,45%) ребенка из группы с нормальным артериальным давлением. Позже срока родились 7 (6,48%) детей из группы АГ и 20 (18,18%) детей из группы нормального артериального давления ($\chi^2=14,931$; $p<0,01$) (рис. 1).

Дети, родившиеся в срок менее 37 недель ($n=30$), имели вес $2316,0\pm 31,49$ г, тогда как у детей, родившихся в 38–42 недели ($n=161$),



Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

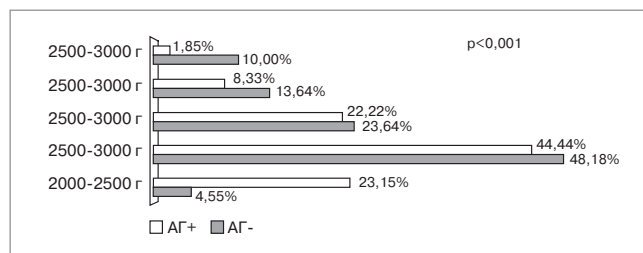
Рис. 1. Сравнительная характеристика групп исследования в соответствии со сроком рождения

вес составил $3033,2\pm 21,98$ г, а у детей, родившихся в срок более 42 недель ($n=27$), был констатирован вес $4066,7\pm 31,58$ г ($F=338,39$; $p<0,001$).

У недоношенных детей были более высокие значения ИМТ ($31,6\pm 0,82$ против $28,8\pm 0,30$), ОТ ($99,8\pm 2,60$ против $89,1\pm 0,87$ см) и САД ($150,1\pm 5,02$ против $134,6\pm 2,29$ мм рт. ст.) по сравнению с детьми, родившимися в срок (табл. 2).

Что касается влияния экстремального веса при рождении (большой или маленький вес) на значения артериального давления и избыточный вес в возрасте 10–18 лет, мы выявили, что 25 (23,15%) детей из группы АГ и 5 (4,55%) детей из группы с нормальным артериальным давлением были рождены с массой тела <2500 г; 48 (44,44%) детей из группы АГ и 53 (48,18%) ребенка из группы с нормальным артериальным давлением родились с массой 2500–3000 г. Вес при рождении между 3000–3500 г имели 24 (22,22%) ребенка с АГ и 26 (23,64%) детей с нормальным артериальным давлением. В то же время 9 (8,33%) детей с АГ и 15 (13,64%) детей с нормальным артериальным давлением имели вес при рождении между 3500–4000 г, тогда как 2 (1,85%) детей с АГ и 11 (10,00%) детей с нормальным артериальным давлением родились с весом >4000 г ($\chi^2=21\ 375$, $p<0,001$) (рис. 2).

Вес при рождении достоверно повлиял на дальнейшее развитие избыточной массы тела и, в частности, абдоминального ожирения у детей. Дети с самым низким весом при рождении (<2500 г) имели самые высокие значения ИМТ



Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

Рис. 2. Сравнительная характеристика групп исследования в соответствии с массой при рождении

Таблиця 3

Вес при народженні в соотношении с параметрами ожирения и давления

Вес при рождении, г	ИМТ			ОТ (см)			САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)		
	п	М	м	п	М	м	п	М	м	п	М	м
2000–2500	30	31,6	0,83	30	100,2	2,42	30	154,5	4,47	30	76,7	0,94
2500–3000	101	28,6	0,39	101	88,5	1,08	101	135,0	2,92	101	75,3	0,69
3000–3500	50	28,7	0,34	50	89,2	1,41	50	132,3	4,02	50	75,3	0,95
3500–4000	24	29,6	0,85	24	92,5	2,97	24	128,1	5,42	24	74,4	1,48
4000–4500	13	28,4	0,61	13	87,8	3,29	13	115,4	5,95	13	73,5	1,73
F	4,15			6,55			5,80			0,68		
p	<0,01			<0,001			<0,001			>0,05		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

(31,6±0,83), ОТ (100,2±2,42 см) и САД (154,5±4,47 мм рт. ст.) (табл. 3).

Питание первых лет жизни играет важную роль в последующем развитии сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании 20 (18,18%) детей с АГ и 18 (16,67%) детей с нормальным артериальным давлением были на искусственном вскармливании с момента рождения. Естественное вскармливание до трех месяцев получали 12 (10,91%) детей из группы АГ и 8 (7,41%) из группы нормального артериального давления. В то же время

26 (23,64%) детей с АГ и 51 (47,22%) ребенок с нормальным артериальным давлением находились на естественном питании в течение 3–6 месяцев, тогда как естественное вскармливание более 6 месяцев получили 52 (47,27%) ребенка с АГ и 31 (28,70%) ребенок с нормальным артериальным давлением ($\chi^2=14,318$; $p<0,01$) (табл. 4).

Вид вскармливания на первом году жизни достоверно повлиял на показатели ожирения и параметры артериального давления. Дети, находившиеся на искусственном вскармливании с рождения, а также дети на естественном

Таблиця 4

Сравнительная характеристика групп исследования по физическому развитию и питанию первого года жизни

Показатель		Избыточный вес/ ожирение (n=218)				χ^2	p
		*АГ+ (n=108)		АГ- (n=110)			
		%	п	%	п		
Физическое развитие	нормотрофик	84	76,36	85	78,70	<0,01	>0,05
	паратрофик	26	23,64	23	21,30		
питание	искусственное	20	18,18	18	16,67	14,318	<0,01
	естественное:						
	<3 месяцев	12	10,91	8	7,41		
	3–6 месяцев	26	23,64	51	47,22		
Возраст введения прикорма	>6 месяцев	52	47,27	31	28,70	5,083	>0,05
	≤4 месяца	51	46,36	59	54,63		
	5–6 месяцев	29	26,36	33	30,56		
	>6 месяцев	30	27,27	16	14,81		

Примечание: АГ+ – дети с артериальной гипертензией; АГ- – дети с нормальным артериальным давлением.

Таблиця 5

Соотношение вида вскармливания на первом году жизни с параметрами ожирения и артериального давления

Вид/продолжительность вскармливания	ИМТ			ОТ (см)			САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)			
	п	М	м	п	М	м	п	М	м	п	М	м	
Искусственное	38	30,4	0,63	38	94,3	2,36	38	133,3	4,83	38	74,9	1,19	
Естественное (месяцы)	<3	20	31,1	1,62	20	93,7	3,07	20	135,3	6,47	20	77,0	1,11
	3–6	77	29,1	0,37	77	92,1	1,29	77	144,9	3,21	77	76,6	0,73
	>6	83	28,1	0,26	83	86,9	1,13	83	126,9	2,98	83	73,8	0,73
	F	5,62			4,90			5,51			3,02		
	p	<0,01			<0,01			<0,01			<0,05		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблиця 6

Соотношение между сроками введения прикорма и параметрами ожирения и артериального давления

Показатель	<4 месяца			5–6 месяцев			>6 месяцев			F	p
	n	M	m	n	M	m	n	M	m		
ИМТ	110	29,5	0,36	62	29,1	0,60	46	28,2	0,30	2,04	>0,05
ОТ (см)	110	92,0	1,15	62	91,8	1,63	46	86,0	1,47	4,63	<0,05
САД (мм рт. ст.)	110	138,3	2,84	62	136,8	3,44	46	125,4	4,14	3,40	<0,05
ДАД (мм рт. ст.)	110	75,5	0,64	62	76,4	0,78	46	73,2	0,98	3,37	<0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объём талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

вскармливания менее шести месяцев, имели более выраженную степень ожирения, в частности абдоминальное, а также более повышенные цифры артериального давления. Дети, получавшие естественное вскармливание более шести месяцев, имели самые низкие показатели ИМТ ($28,1 \pm 0,26$), ОТ ($86,9 \pm 1,13$ см) и САД ($126,9 \pm 2,98$ мм рт. ст.) (табл. 5).

Преждевременное или позднее введение прикорма является еще одним фактором риска ожирения и АГ. В ходе проведенного нами исследования преждевременное введение прикорма (≤ 4 месяца) было выявлено у 51 (46,36%) ребенка с АГ и у 59 (54,63%) детей с нормальным артериальным давлением, тогда как позднее введение прикорма (> 6 месяцев) было выявлено у 30 (27,27%) детей с АГ и у 16 (14,81%) детей с нормальным артериальным давлением ($p > 0,05$) (табл. 4). Самые высокие показатели ИМТ ($29,5 \pm 0,36$; $p > 0,05$), ОТ ($92,0 \pm 1,15$ см; $p < 0,05$) и САД ($138,3 \pm 2,84$ мм рт. ст., $p > 0,05$) были констатированы у детей, у которых преждевременно был введен прикорм, но статистически достоверные значения были выявлены только для ОТ (табл. 6).

Что касается физического развития на первом году жизни, дети с АГ не отличались значительно от детей с нормальным артериальным давлением: паратрофики составили 26 (23,64%) детей в I группе и 23 (21,30%) ребенка во II группе исследования ($p > 0,05$) (табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время ключевое значение в медицине приобретает концепция внутриутробного программирования, согласно которой здоровье потомства обусловлено условиями перинатального периода развития. Считается, что внутриутробное развитие «программирует» физиологию и метаболизм в постнатальном периоде, а метаболические преобразования во время беременности способствуют развитию ССЗ в подростковом и взрослом возрасте.

За последнее десятилетие в мировой литературе опубликовано много работ, демонстрирующих отрицательную корреляцию между весом при рождении и вероятностью развития АГ в последующей жизни [9,20,23,28]. Результаты метаанализа 27 исследований из 13 стран показали более высокие значения САД (2,5 мм рт. ст. [95% CI: 1,7–3,3 мм рт.ст.]) у недоношенных детей и у детей, рожденных с низкой массой тела [20]. Результаты наших исследований идентичны результатам данного метаанализа. Родились раньше срока 23 (21,30%) ребенка с АГ и только 7 (6,36%) с нормальным артериальным давлением ($\chi^2 = 14,931$; $p < 0,01$). Кроме того, недоношенные дети имели более выраженную степень ожирения (ИМТ $31,6 \pm 0,82$ против $28,8 \pm 0,30$), преимущественно абдоминальное (ОТ $99,8 \pm 2,60$ против $89,1 \pm 0,87$ см), и более высокие значения САД ($150,1 \pm 5,02$ против $134,6 \pm 2,29$ мм рт. ст.) по сравнению с детьми, родившимися в срок.

Другим важным аспектом, отмеченным в некоторых исследованиях, является влияние задержки внутриутробного развития (низкая масса тела при рождении) на АГ и избыточный вес в более позднем возрасте. Считается, что масса тела при рождении отражает характер внутриутробного роста, что подразумевает взаимодействие между родительскими генами и внутриутробной средой [19]. В этом отношении наше исследование показало, что масса при рождении значительно повлияла на дальнейшее развитие избыточного веса, особенно абдоминального ожирения и АГ, поскольку у детей с низким весом при рождении (< 2500 г) были самые высокие значения ИМТ ($31,6 \pm 0,83$), ОТ ($100,2 \pm 2,42$ см) и САД ($154,5 \pm 4,47$ мм рт. ст.). У маловесных новорожденных сниженная почечная масса приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации, повышенной чувствительности к соли и, следовательно, к повышению артериального давления [31]. Эндотелиальная дисфункция у детей, рожденных с малым

весом, является еще одним механизмом, который может объяснить развитие АГ [2].

В то время как одни исследования показали, что гестационный возраст и низкая масса тела при рождении повышают риск возникновения АГ и ожирения, другие выявили, что перенесенные дети и/или с высокой массой тела при рождении имеют больший риск развития данных патологий. Метаанализ 66 исследований из 26 стран 5 континентов, с общим количеством исследованных в 643 902 человек в возрасте от 1 до 75 лет, выявил положительную линейную связь между весом при рождении и последующим риском развития избыточного веса ($p < 0,001$) [30]. В нашем исследовании дети, рожденные с массой >4000 г, имели более низкие значения ИМТ ($28,4 \pm 0,61$ против $31,6 \pm 0,83$), ОТ ($87,8 \pm 3,29$ против $100,2 \pm 2,42$ см) и САД ($115,4 \pm 5,95$ против $154,5 \pm 4,47$ мм рт. ст.) по сравнению с маловесными детьми. Начиная с 30-й недели беременности происходит активное увеличение количества адипоцитов и продолжается до конца второго года жизни. По последними данным, в процессе прогрессирования ожирения адипоциты начинают размножаться, давая рост новым жировым клеткам на протяжении всей жизни. Следовательно, рождение ребенка с весом >4000 г или наличие перинатальной паратрофии являются факторами многоклеточного ожирения во взрослом возрасте, являясь предиктором развития гиперпластического-гипертрофического ожирения, морфологически характеризующегося избыточным количеством жировых клеток и увеличением их объема [1]. В нашем исследовании паратрофиками на первом году жизни были 26 (23,64%) детей с АГ и 23 (21,30%) ребенка с нормальным артериальным давлением.

Исследования в области питания доказали благотворное влияние естественного вскармливания на параметры АД и ИМТ. Считается, что чем дольше период естественного вскармливания, тем ниже САД. В исследовании, проведенном Zarrati и соавт., в котором участвовали 1184 ребенка (625 девочек, 559 мальчиков) в возрасте от 10 до 13 лет, была выявлена отрицательная корреляция между продолжительностью грудного вскармливания и ожирением, преимущественно у детей, родившихся с низким весом ($p = 0,01$) [35]. В другом исследовании, проведенном D.A. Lawlor и соавт. (2004), в котором приняли участие 7223 ребенка в возрасте до 5 лет, показано снижение параметров САД на 1,2 мм рт. ст.

в группе детей, находившихся на естественном вскармливании более шести месяцев, по сравнению с группой детей на естественном вскармливании менее шести месяцев. В нашем исследовании дети, находившиеся на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, а также дети на естественном вскармливании менее шести месяцев, имели более выраженную степень ожирения, особенно абдоминального, и более высокие цифры артериального давления в возрасте 10–18 лет. Самые низкие значения ИМТ ($28,1 \pm 0,26$), ОТ ($86,9 \pm 1,13$ см) и САД ($126,9 \pm 2,98$ мм рт. ст.) были выявлены у детей на естественном вскармливании более шести месяцев.

Среди материнских факторов риска, повлиявших на развитие АД и ожирения у детей, в нашем исследовании были выявлены АГ у матери и пассивное курение во время беременности. У 28 (25,93%) матерей из группы детей с АГ и только у 8 (7,27%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением была АГ до беременности, тогда как у 11 (10,19%) матерей из группы детей с АГ диагноз АГ был выставлен во время беременности ($\chi^2 = 28,464$; $p < 0,001$). Метаанализ, включивший 18 исследований ($n = 45\ 000$), показал, что дети, чьи матери страдали преэклампсией во время беременности, имели более высокие значения САД, ДАД и ИМТ [24].

В популяционном исследовании, проведенном в Канаде, целью которого было определение различных осложнений во время беременности, выявлено наличие гестационного сахарного диабета, АГ, преэклампсии у женщин, родившихся недоношенными (<32 недель), по сравнению с женщинами, родившимися в срок [6]. Крупные сравнительные исследования, такие как исследование AVON, у матерей с гестационной гипертензией и эклампсией во время беременности и их потомства выявили повышение параметров САД и ДАД у детей независимо от коррекции ИМТ [14].

Влияние сахарного диабета у матери на развитие «фетального программирования» остается спорным. Некоторые эпидемиологические исследования доказали связь между СД у матери и рождением ребенка с низкой массой тела, что, следовательно, повышало риск ССЗ у следующего поколения. Полученные данные согласуются и с наблюдениями в экспериментальной модели, которая утверждает, что экспозиция плода к глюкокортикоидам приводит к снижению массы тела при рождении и,

соответственно, к развитию АГ у потомства [27,33]. Исследования, проведенные индийскими учеными, показали U-образную связь между сывороточной концентрацией глюкозы у матери и массой тела при рождении ребенка [10]. В нашем исследовании СД II типа во время беременности страдали 12 (11,11%) матерей из группы детей с АГ и 9 (8,18%) матерей из группы детей с нормальным артериальным давлением.

При изучении воздействия пассивного курения во время беременности на риск возникновения АГ и ожирения у следующего поколения было выявлено, что чаще пассивному курению были подвержены матери детей с АГ (n=25; 23,15%) по сравнению с группой детей с нормальным артериальным давлением (n=4; 3,64%) ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$). Механизмы, лежащие в основе данных утверждений, недостаточно изучены. Однако было доказано, что курение влияет на активность печеночной липазы, ингибирует лецитинхолестеринацилтрансферазу и снижает уровень липопротеин липазы. Связь между пассивным курением и нарушением показателей липидного обмена, в частности снижением ЛПВП, является констатацией большинства проведенных исследований у детей [5,34]. Другие исследования выявили повышенные маркеры окислительного стресса в пуповинной крови ребенка как следствие воздействия на организм матери активного и пассивного курения [4]. Пассивное курение влияет на функцию эндотелия, стимулируя выработку цитокинов, провоспалительных интерлейкинов, фибриногена, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию XII фактора, поражает образование и функцию тромбоцитов, в том числе лейкоцитарную адгезию. Сигаретный дым содержит различные окислители (свободные радикалы кислорода и летучие альдегиды), которые активно участвуют в формировании атеросклероза [12,18]. Согласно исследованиям Arfeller и соавт., у новорожденных, подвергающихся воздействию сигаретного дыма в первые годы жизни, повышается риск развития избыточного веса или ожирения [3].

Ряд исследований доказали влияние пассивного курения в детском возрасте на последующее развитие ССЗ. Целью исследований YFS (Cardiovascular Risk in Young Finns study,

n=2401) и CDAN (Childhood Determinants of Adult Health Study, n=1375) было определение воздействия пассивного курения на сосудистую функцию, начиная с детского возраста и до 25 лет. В ходе данных исследований обнаружена более выраженная толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (ИМСА) у детей с обоими курящими родителями ($0,647\pm 0,022$ мм против $0,632\pm 0,021$ мм), а также в 3,3 раза больший сосудистый возраст по сравнению с детьми некурящих родителей [13]. Аналогичные результаты были получены в исследовании WHISTLER-Cardio (n=259, возраст 5 лет), где толщина ИМСА была на 18,8 мкм больше (95% ДИ 1,1, 36,5, $p=0,04$) и растяжимость на 15% меньше (95% ДИ -0,3, -0,02, $p=0,02$) у детей, матери которых курили на протяжении всей беременности. В случае, когда во время беременности курили оба родителя, ИМСА был выше на 27,7 мкм (95% CI 0,2, 55,3), а растяжение было на 21% меньше (95% CI -0,4, -0,03) [15]. В другом исследовании, в котором участвовали 4236 детей (средний возраст $5,7\pm 0,4$ года), было выявлено, что отцы курили в 28,5% случаев, матери — в 20,7%, оба родителя — в 11,9% случаев. Также было обнаружено что у детей, у которых курили оба родителя, САД (+1,0 [95% ДИ, от +0,5 до +1,5] мм рт. ст., $p=0,0001$) и ДАД (+0,5 [+0,03 +0,9] мм рт. ст., $p=0,03$) были выше, а количество выкуренных матерями сигарет линейно коррелировало с САД ($r=0,06$, $p<0,03$) [32].

Выводы

1. Показано, что пассивное курение во время беременности, АГ у матери, задержка внутриутробного развития, недоношенность, искусственное вскармливание в течение первого года жизни и раннее введение прикорма являются факторами риска ожирения, особенно абдоминального, и АГ.

2. Перинатальный период является уязвимым для факторов риска, способствующих развитию АГ и ожирения. Повышение здоровья родителей с целью предотвращения недоношенности, низкого веса, а также поощрение естественного вскармливания и здорового образа жизни, могут сократить количество детей, страдающих от АГ и ожирения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Миняйлова Н и др. (2010). Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением. *Педиатрия*.89;5: 24—32.
2. Alexander B.T. et al. (2015). Fetal Programming and Cardiovascular Pathology. *Compr Physiol*. 5(2): 997—1025. doi 10.1002/cphy.c140036.
3. Apfelbacher C et al. (2008). Predictors of overweight and obesity in five to seven-year-old children in Germany: results from cross-sectional studies. *BMC Public Health*.8: 171—181.
4. Aycicek A et al. (2011). Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr*.170: 645—651.
5. Ayer J et al. (2011). Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *European Heart Journal*.32: 2446—2453.
6. Boivin A et al. (2012). Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ*.184: 1777—1784.
7. Booth LC et al. (2011). Maturation-related changes in the pattern of renal sympathetic nerve activity from fetal life to adulthood. *Exp Physiol*. 96: 85—93.
8. Brenner B et al. (1988). Less of one, more the other? *Am J Hypertens*.1: 335—347.
9. Crump C et al. (2011). Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol*.173: 797—803.
10. Dabelea D et al. (1999). Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*.22: 944—950.
11. Demicheva Elena, Crisp Fatima. (2014). Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders. *Fetal Diagn Ther*.36: 143—153.
12. Flouris A et al. (2010). Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *American Journal of Physiology*. 298: 3—12.
13. Gall S et al. (2014). Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *European Heart Journal*.35: 2484—2491.
14. Geelhoed JJ et al. (2010). Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*.122: 1192—1199.
15. Geerts C et al. (2012). Parental smoking and vascular damage in their 5-year-old children. *Pediatrics*.129: 45—54.
16. Hovi P et al. (2011). Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics*. 127: e304—e311.
17. Hughson M et al. (2006). Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int*. 69: 671—678.
18. Hujova Z et al. (2011). The prevalence of cigarette smoking and its relation to certain risk predictors of cardiovascular diseases in central — Slovakian Roma children and adolescents. *Cent Eur J Public Health*.19: 67—72.
19. Jamoussi H et al. (2012). Metabolic syndrome in tunisian obese children and adolescents. *La Tunisie Medicale*.90: 36—40.
20. Jong F et al. (2012). Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*.59: 226—234.
21. Keller G et al. (2003). Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*. 348: 101—108.
22. Koleganova N et al. (2012). Renal, cardiovascular and metabolic effects of fetal programming. *Nephrol Dial Transplant*. 27: 3003—3007.
23. Lavrenuk I et al. (2014). Risk of arterial hypertension in children and adolescents who had prematurity in anamnesis. *International Journal of Advanced Health Sciences*.1: 12—15.
24. Lazdam M et al. (2012). Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension*.60: 1338—1345.
25. Marvar PJ et al. (2011). The central nervous system and inflammation in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*.11: 156—161.
26. Megan R. Sutherland et al. (2014). Preterm Birth and Hypertension Risk The Oxidative Stress Paradigm. *Hypertension*. 63: 12—18.
27. Palinski Wulf. (2014). Effect of Maternal Cardiovascular Conditions and Risk Factors on Offspring Cardiovascular Disease. *Circulation*.129: 2066—2077.
28. Parkinson J et al. (2013). Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 131: 1240—1263.
29. Porter J, King S. (2009). Prenatal high salt programs enhanced sympathoadrenal activation of the cardiovascular response to restraint. *Auton Neurosci*. 150: 140—143.
30. Schellong K et al. (2012). Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One*.7: e47776.
31. Simonetti G et al. (2008). Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension*.52: 625—630.
32. Simonetti G et al. (2011). Smoking determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental. *Circulation*.123: 292—298.
33. Whincup PH et al. (2008). Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*.300: 2886—2897
34. Yang B et al. (2012). Deterioration of endothelial function and carotid intima-media thickness in Tibetan male adolescents exposed to second-hand smoke. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.13: 413—419.
35. Zarrati M et al. (2013). Relationship between breast feeding and obesity in children with low birth weight. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 15: 676—682.

Відомості про авторів:

Кожокарь Світлана Вікторівна — к.мед.н, лікар-кардіолог, н.с. наукової лабораторії дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова.

Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Метрегунє Нелеа Георгіївна — д.мед.н, доц., лікар-кардіолог, зав. лабораторії дитячої кардіології, зав. відділення дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова.

Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Бикир-Тхоряк Лілія Іллівна — лікар-кардіолог, н.с. наукової лабораторії дитячої кардіології Інституту Кардіології Республіки Молдова.

Адреса: м. Кишинів, вул. Н. Тестеміцану, 29/1.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2019 р., прийнята до друку 17.05.2019 р.

УДК 616.94-053.31-036-071:614.76:546.95

О.В. Власова, Л.О. Безруков, О.К. Колоскова

Клініко-епідеміологічний аналіз материнських чинників схильності до неонатального сепсису за умов різного екологічного впливу

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):33-37; doi 10.15574/SP.2019.100.33

For citation: Vlasova OV, Bezrukov LO, Koloskova OK. (2019). Clinical and epidemiological analysis of maternal factors of propensity to neonatal sepsis under conditions of different environmental impact. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 33-37. doi 10.15574/SP.2019.100.33**Мета:** для покращення результатів діагностики і лікування неонатального сепсису вивчити особливості материнських чинників схильності до його розвитку в контрастних за екологічними характеристиками регіонах проживання вагітних.**Матеріали і методи.** Проведено клініко-епідеміологічний аналіз впливу материнських чинників схильності на формування неонатального сепсису у 260 новонароджених залежно від екологічних характеристик місць проживання вагітних.**Результати.** Встановлено, що за відсутності суттєвих розбіжностей у показниках репродуктивного здоров'я, а також соматичної патології й акушерсько-гінекологічного анамнезу, проживання вагітних у несприятливих умовах супроводжується удвічі вищим ризиком невиношування вагітності і народження дітей у терміні гестації до 35 тижнів (ВШ=2,04; 95% ДІ 1,2–3,7), народження дітей з екстремально низькою масою тіла (ВШ=2,9; 95% ДІ 1,1–7,3), а також вірогідно нижчою оцінкою за шкалою Апгар на 5-й хвилині життя новонародженого (ВШ=5,12; 95% ДІ 2,1–12,6).**Висновки.** Вказані зміни можуть бути розцінені як наслідок хронічного контакту вагітних із забрудненням територій їх проживання.**Ключові слова:** неонатальний сепсис, чинники ризику, материнські чинники схильності, забруднення території.

Clinical and epidemiological analysis of maternal factors of propensity to neonatal sepsis under conditions of different environmental impact

O.V. Vlasova, L. O. Bezrukov, O.K. Koloskova

HSEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Objective. To improve the results of diagnosis and treatment of neonatal sepsis, to study the peculiarities of maternal predisposition factors to its development in contrast to the ecological characteristics of the regions of residence of pregnant women.**Materials and methods.** Clinical and epidemiological analysis of the influence of maternal predisposition factors on the formation of neonatal sepsis in 260 newborns, has been conducted, which depends on the environmental characteristics of the places of residence of pregnant women.**Results.** It has been shown that in case of the absence of significant differences in the indicators of reproductive health, as well as somatic pathology and obstetric and gynecological history, the dwelling of pregnant women in unfavorable conditions is accompanied by the increased risk of miscarriage and the birth of children in the gestation period to 35 weeks (HS=2.04; 95% CI 1.2–3.7), the birth of children with extremely low body weight (HS=2.9; 95% CI 1.1–7.3), as well as probably lower Apgar score on the 5th minute of a newborn's life (HS=5.12, 95% D 2.1–12.6).**Conclusions.** The change can be regarded as a consequence of chronic contact of pregnant women with the pollution areas of their residence.**Key words:** neonatal sepsis, risk factors, maternal predisposition factors, pollution areas.

Клинико-эпидемиологический анализ материнских факторов склонности к неонатальному сепсису в условиях разного экологического влияния

Е.В. Власова, Л.О. Безруков, Е.К. Колоскова

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

Цель: для улучшения результатов диагностики и лечения неонатального сепсиса изучить особенности материнских факторов предрасположенности к его развитию в контрастных по экологическим характеристикам регионов проживания беременных.**Материалы и методы.** Проведен клинико-эпидемиологический анализ влияния материнских факторов предрасположенности на формирование неонатального сепсиса у 260 новорожденных в зависимости от экологических характеристик мест проживания беременных.**Результаты.** Показано, что при отсутствии существенных различий по показателям репродуктивного здоровья, а также соматической патологии и акушерско-гинекологического анамнеза, проживание беременных в неблагоприятных условиях сопровождается вдвое более высоким риском невынашивания беременности и рождения детей в сроке гестации до 35 недель (ОШ = 2,04 ; 95% ДИ 1,2–3,7), рождения детей с экстремально низкой массой тела (ОШ = 2,9; 95% ДИ 1,1–7,3), а также достоверно ниже оценкой по шкале Апгар на 5 й минуте жизни новорожденного (ОШ-5,12; 95% ДИ 2,1–12,6).**Выводы.** Указанные изменения могут быть расценены как следствие хронического контакта беременных с загрязнением территорий их проживания.**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, загрязнение, факторы риска, материнские факторы предрасположенности.

Вступ

Незважаючи на досягнення в сучасній науковій і практичній неонатології, інфекції продовжують впливати за життя і розвиток новонароджених, особливо потерпають від інфекційних процесів новонароджені з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла, у яких генералізований інфекційно-запальний процес зумовлює високий ризик захворюваності і неонатальних втрат [10,12]. Сепсис є системною запальною реакцією орга-

нізму на інфекційний процес та асоціює із небезпечним для життя станом мультиорганної недостатності. Найгостріше наразі стоїть проблема ранньої та адекватної діагностики неонатального сепсису з метою якомога швидшого призначення відповідної антибіотикотерапії, оскільки затримка із встановленням діагнозу і стартом етіотропного лікування щогодини збільшує ризик смерті приблизно на 10%, з виживанням лише приблизно 30% хворих

на 6 годину від початку захворювання [13,14], а негативні і почасти трагічні наслідки сепсису новонароджених можуть бути мінімізовані шляхом раннього початку антибіотикотерапії [16,17].

Ознаки раннього сепсису у новонароджених є нечіткими і неспецифічними патологічним процесам, зокрема у передчасно народжених дітей вони асоціюють із незрілістю (респіраторний дистрес-синдром, нестабільність кровообігу, персистуючий фетальний кровообіг, порушення терморегуляції тощо). Ускладнює своєчасну діагностику те, що результати верифікуючої сепсис позитивної гемокультури неонатолог отримує не раніше, ніж через 48–72 години із високою ймовірністю хибно негативних результатів. Низька чутливість культури крові особливо характерна для раннього неонатального сепсису, головним чином, через терапію антибіотиками, яку часто отримують матері хворих на сепсис у перинатальному періоді, а також обумовлена технічними труднощами, зокрема при отриманні достатньої кількості крові, особливо у передчасно народжених і новонароджених з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. За даними окремих дослідників [17,18], висока смертність новонароджених від сепсису може розглядатися як ознака проблем у лабораторній бактеріологічній діагностиці.

Так, класичні і доступні гематологічні маркери сепсису (кількість лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів, співвідношення незрілих лейкоцитів, різноманітні гематологічні показники тощо) характеризуються недостатньою діагностичною точністю і специфічністю. Найбільш широко використовуваний «біохімічний» маркер сепсису С-реактивний білок є одним із пізніх маркерів, а його чутливість на ранніх стадіях інфекційного процесу є низькою. Виконання у серійній послідовності даного тесту у випадку його негативних значень дозволяє підтвердити відсутність сепсису, проте для верифікації даного патологічного процесу його специфічність не є абсолютною [7,8]. Прокальцитонін (PCT), проміжний маркер, є відносно специфічним, забезпечуючи прогностичну інформативність; даному показнику притаманна швидка мінливість, зокрема у відповідь на ефективну терапію, що утруднює використання за раннього неонатального сепсису [3,4]. Серед цитокінів найчастіше використовується на практиці інтерлейкін 6 (і, можливо, інтерлейкін 8). Дані цитокіни є ранніми маркерами неонатального сепсису,

оскільки з патофізіологічної точки зору відображають початкову фазу реакції організму на інвазію мікробних збудників. У динаміці так само швидко їх концентрація у крові знижується, тому в літературі обговорюється доцільність сучасного використання із пізніми маркерами (PCT, CRP) [4–8].

Таким чином, з точки зору діагностики сепсис представлений доволі складною мозаїкою технологічних і методологічних підходів, які є важливими для результатів лікування і виходжування пацієнтів у неонатальній практиці. У цьому відношенні вплив чинників зовнішнього середовища (екологічних чинників) наразі взагалі мало вивчений і обговорюється лише у поодиноких наукових джерелах [6,9].

У формуванні схильності організму новонародженого до даного патологічного процесу, поряд із конкретними мікробними збудниками неонатального сепсису, беруть участь й інші численні фактори. Фактори схильності набувають особливого значення у передчасно народжених немовлят і охоплюють усі рівні захисту організму, зокрема клітинну і гуморальну ланки імунітету та функцію бар'єрних органів. Незрілість імунного захисту, генетичні, а також екологічні та материнські чинники сприяють реалізації ризику неонатального сепсису, захворюваності та смертності, особливо у передчасно народжених та/або новонароджених із низькою і вкрай низькою масою тіла [5,9]. Токсиканти зовнішнього середовища, зокрема важкі метали, чинять комплексний негативний вплив не лише на організм вагітної жінки, але і на її новонароджену дитину у ранньому неонатальному періоді, змінюючи, зокрема, характер імунної відповіді [6,11]. Водночас плацента не завжди здатна виступити надійним бар'єром, який захищає плід від негативного впливу токсикантів зовнішнього середовища [15]. Роль материнських чинників ризику у розвитку неонатального сепсису є загальноновизнаною, проте особливості реалізації даного впливу в умовах техногенного навантаження організму вагітної солями важких металів у літературі мало вивчені.

Мета роботи: для покращення результатів діагностики і лікування неонатального сепсису вивчити особливості материнських факторів схильності до його розвитку в контрастних за екологічною характеристикою регіонах проживання вагітних.

Матеріал і методи дослідження

Упродовж 2014–2018 рр. було проведено комплексне обстеження 260 новонароджених,

Таблиця 1

Порівняльна характеристика обстежених новонароджених

Клінічна характеристика	I група	II група	P
	M±m	M±m	
Гестаційний вік (тижні)	32,8±0,32	34,1±0,35	<0,05
Вік матері (роки)	28,7±0,52	27,4±0,58	<0,05
Маса тіла (г)	1667,8±78,43	2006,7±64,75	<0,05
Обвід грудної клітки (см)	27,2±0,46	28,4±0,31	<0,05
Обвід голови (см)	29,3±0,48	30,2±0,28	>0,05
Довжина тіла (см)	41,0±0,68	44,1±0,45	<0,05
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині (бали)	5,8±0,22	6,0±0,14	>0,05
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині (бали)	6,1±0,29	6,7±0,17	<0,05

Примітка: P – критерій Стьюдента.

які отримували лікування з приводу неонатального сепсису в умовах неонатальних відділень КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці та Хмельницького обласного перинатального центру. Діагноз встановлено відповідно до сучасних рекомендацій [1,19].

Особливості впливу материнських чинників у контрастних за екологічними характеристиками регіонах проживання вивчали, спираючись на сучасні рекомендації [18].

Несприятливий вплив екологічних чинників докільця на організм вагітних та їхніх новонароджених дітей, хворих на сепсис, вивчали з урахуванням екологічних характеристик місць постійного проживання сімей, виходячи з офіційних звітів відповідних служб Чернівецької і Хмельницької областей.

Дітей розподілили на дві клінічні групи, які були альтернативними за геохімічною характеристикою територій проживання сімей. До першої (I) групи увійшов 141 новонароджений, місце постійного проживання матері якого мало несприятливу екологічну характеристику (у подальшому нами використовуватиметься умовний термін «забруднені території»). Сприятливішими, з екологічної точки зору, вважали території проживання сімей, де народилися 119 представників другої (II) клінічної групи (у тексті визначатиметься умовно як «чисті території»).

Група досліджуваних пацієнтів створювалася методом простої випадкової вибірки, за умови інформованої згоди батьків та/або опікунів. За основними клінічними характеристиками пацієнти у Чернівецькій та Хмельницькій областях не відрізнялися.

Частка хлопчиків серед хворих I групи становила 59,29%, II групи – 53,78%, а дівчаток – 40,71% та 46,12% спостережень відповідно (P>0,05).

У II групі порівняно з I місцем проживання родин вірогідно частіше була сільська місцевість (68,91% проти 51,77%, P<0,05), а представники I групи у 1,6 разу частіше народжувалися в умовах міста та міських поселень (P<0,05), що співпало з критеріями, які формували групу.

Результати досліджень та їх обговорення

Установлено, що попри те, що когорта створювалася методом випадкового вибору, представники I групи, народжені жінками – мешканками «забруднених територій», мали вірогідно менший гестаційний вік, їхні матері були вірогідно старшими за віком, новонаро-

джені вирізнялися гіршими антропометричними показниками та нижчою оцінкою адаптації за системою Апгар порівняно з дітьми з «чистих регіонів» (табл. 1).

На наш погляд, виявлені відмінності могли бути зумовленими впливом несприятливих екологічних чинників на організм вагітних, діти яких народжувалися до 35 тижня гестації у 73,8% випадків (проти 57,9% у II групі, P<0,05), причому немовлята з екстремально низькою масою тіла (від 500 до 1000 г) народжувалися у I групі у 2,5 разу частіше, ніж у II (зі сприятливих за геохімічною характеристикою регіонів). Так, показники ризику народження дитини у термін до 35 тижнів гестації в «забруднених регіонах» становили: відношення шансів (ВШ) – 2,04 (95% ДІ 1,2–3,7), відносний ризик (ВР) – 1,5 (95% ДІ 1,2–1,8), атрибутивний ризик – 18,0%. Щодо народження дітей із масою тіла не більше 1000 г, то дані показники клініко-епідеміологічного ризику в екологічно менш сприятливих умовах проживання вагітних сягали: ВШ=2,9 (95% ДІ 1,1–7,3), ВР – 1,5 (95% ДІ 1,0–3,5), АР – 25,0%.

У таблиці 2 наведено розподіл представників клінічних груп порівняння за терміном гестації.

Таким чином, без статистично значущих розбіжностей у частоті народження дітей у пев-

Таблиця 2

Розподіл хворих на сепсис новонароджених за терміном гестації (%)

Кількість тижнів гестації	I група	II група	P
36–38	24,1	25,2	>0,05
34–36	10,4	12,6	>0,05
32–34	21,5	21,8	>0,05
30–32	19,9	16,8	>0,05
менше 30	20,2	19,4	>0,05
Більше 38	4,3	4,2	>0,05

Примітка: P – критерій Стьюдента.

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників репродуктивного здоров'я та екстрагенітальної патології матерів новонароджених груп порівняння (%)

Клінічна характеристика	I група	II група	P
Безпліддя	7,1	3,4	>0,05
Передчасний розрив плодових оболонок	48,9	31,9	<0,05
Фетоплацентарна недостатність	27,7	25,2	>0,05
Багатоплідна вагітність	19,2	18,5	>0,05
Екстракорпоральне запліднення	6,4	0,9	<0,05
Маловоддя	8,5	6,7	>0,05
Багатоводдя	8,5	15,1	=0,05
Передчасне відшарування плаценти	9,9	7,6	>0,05
Маткова кровотеча	17,7	14,3	>0,05
Рубець на матці	12,8	7,6	>0,05
Артеріальна гіпертензія	15,6	14,3	>0,05
Анемія	37,6	38,7	>0,05
Вузловий зоб	7,8	6,7	>0,05

Примітка: P – критерій Стьюдента.

них термінах гестації, в екологічно несприятливих умовах частіше передчасно народжувалися діти з вірогідно гіршими показниками фізичного розвитку. Оцінка адаптації новонароджених I групи за шкалою Апгар на 5-й хвилині виявилася гіршою, причому несприятлива геохімічна характеристика місць проживання матерів новонароджених асоціювала із ризиком низької оцінки наступним чином:

– оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині ≤ 5 балів: ВШ=5,12 (95% ДІ 2,1–12,6), ВР – 1,8 (95% ДІ 1,0–4,1) і АР – 36,0%;

– оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині ≤ 6 балів: ВШ=3,1 (95% ДІ 1,7–5,8), ВР – 1,7 (95% ДІ 1,1–2,6) і АР – 27,0%.

Виходячи з цього, було доцільно провести порівняльний аналіз низки материнських чинників впливу на виявлені особливості виношування вагітності у цілому та на формування

Таблиця 3

Частота материнських чинників схильності до неонатального сепсису за даними акушерського анамнезу (%)

Клінічна характеристика	I група	II група	P
Бактеріурія	19,1	19,3	>0,05
Висів стрептокока групи В	0,71	0	–
Пієлонефрит	15,6	11,8	>0,05
Безводний проміжок >18 годин	28,4	20,2	>0,05
Хоріоамніоніт	13,5	12,6	>0,05
Лихоманка в пологах вище 38°C	9,4	14,3	>0,05
Антибіотикопрофілактика менше ніж за 4 години до пологів	15,6	13,4	>0,05
Кольпіт	12,1	7,6	>0,05

Примітка: P – критерій Стьюдента.

сепсису новонароджених, зокрема, у контрастних за екологічною характеристикою регіонах проживання. У табл. 3 наведені порівняльні показники наявності у пологах окремих материнських чинників схильності до розвитку сепсису у їхніх новонароджених дітей.

Таким чином, відсутність значущих розбіжностей за частотою окремих акушерських даних, які вважаються чинниками схильності до розвитку раннього неонатального сепсису, підкреслювали можливість формування чутливості новонароджених до інвазії мікробними збудниками ще в антенатальному періоді, коли не можна виключити трансплацентарне потрапляння солей важких металів до плода.

Розглядаючи репродуктивне здоров'я жінок як чутливий індикатор несприятливого впливу зовнішнього середовища, а також як фактор схильності новонароджених до формування сепсису, нами проведено аналіз вказаних показників. Як видно з табл. 4, за основними показниками репродуктивної функції та окремими нозологіями, які характеризують екстрагенітальну патологію, особливих розбіжностей у групах порівняння не виявлено, за винятком передчасного розриву плодових оболонок, що, власне, і сприяло передчасним пологам.

Обвиття пуповиною також збігалось за частотою у групах порівняння і становило 6,6% у I групі та 7,0% у II групі порівняння ($P > 0,05$). Не виявлено розбіжностей за частотою шкідливих звичок у матерів.

Візуальна характеристика навколоплідних вод виявилася тотожною у групах порівняння, не встановлено статистично значущих відмінностей за характером положення плода у матці (головне, сідничне, поперечне), а також способом родорозрішення. Разом із тим, репродуктивна система у жінок, діти яких віднесені до I групи, на наш погляд, не була виснажена частими вагітностями, оскільки при збігу частоти перших, других і третіх пологів у групах порівняння, все таки у 2,5 рази частіше представники II групи народжувалися від четвертих і у 6 разів частіше – від п'ятих пологів ($P < 0,05$).

Таким чином, основні характеристики материнських чинників, зокрема репродуктивне здоров'я, екстрагенітальна патологія, характер перебігу вагітності та пологів, у групах порівняння, сформованих виходячи з геохімічної характеристики місця проживання вагітних, практично збігалися, що не дозволило пов'язати їх причинно-наслідковим зв'язком із виявленими особливостями у вигляді переважан-

ня передчасних пологів та затримки фізичного розвитку новонароджених, що, без сумніву, стало передумовою формування сепсису. Не відкидаючи ролі інших чинників, які не враховувалися у даному дослідженні, є підстави зробити припущення про вплив несприятливих екологічних чинників у вигляді забруднення ґрунтів у місцях проживання малими дозами солей важких металів та їх пресингу на організм вагітних, плодів і новонароджених дітей.

Висновки

1. Проживання вагітних на умовно забруднених територіях супроводжується удвічі вищим ризиком невиношування вагітності і народження дітей у терміні гестації до 35 тижнів (ВШ=2,04; 95% ДІ 1,2–3,7), що створює передумови для формування сепсису.

2. Ризик народження дітей з екстремально низькою масою тіла утримі вищий за умов проживання вагітних на територіях із несприятливими екологічними характеристиками (ВШ=2,9; 95% ДІ 1,1–7,3), що, у свою чергу, є чинником схильності до формування неонатального сепсису.

3. У новонароджених від матерів, які проживають у зонах забруднення, спостерігається вірогідно гірша ($P < 0,05$) адаптація до умов позаутробного життя за оцінкою за шкалою Апгар на 5-й хвилині (ризик оцінки не вище 6 балів коливається від 3,1 до 5,1), що є наслідком несприятливого екогенного пресингу на систему «мати—плацента—плід» та чинником схильності до формування септичного процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Holovne upravlinnia statystyky u Chernivetskii oblasti. Statystychnyi shchorichnyk Chernivetskoi oblasti za 2017 rik: 543 [Державна служба статистики України. Головне управління статистики у Чернівецькій області. Статистичний щорічник Чернівецької області за 2017 рік: 543].
2. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Holovne upravlinnia statystyky u Khmelnytskii oblasti. Statystychnyi shchorichnyk Khmelnytskoi oblasti za 2017 rik: 514 [Державна служба статистики України. Головне управління статистики у Хмельницькій області. Статистичний щорічник Хмельницької області за 2017 рік: 514].
3. Altunhan H, Annagur A, Ors R et al. (2011). Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis.* 15(12): e854–858.
4. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP et al. (2012). Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 97(5): F368–370.
5. Barouki R, Melen E, Herceg Z, Beckers J et al. (2018). Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environment international.* 114: 77–86. doi: 10.1016/j.envint.2018.02.014
6. Bollati V, Vaccarelli A. (2010). Environmental epigenetics. *Heredity.* 105(1): 105–112. doi: 10.1038/hdy.2010.2
7. Chiesa CL, Natale F, Pascone R et al. (2011). C-reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta.* 412 (11–12): 1053–1059.
8. Dritsakou K, Liosis G, Gioni M et al. (2015). CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 28(2): 237–239.
9. Ezziane Z. (2013). The impact of air pollution on low birth weight and infant mortality. *Reviews on Environmental Health.* 28(2–3): 107–115. doi: 10.1515/reveh-2013-0007
10. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 6(3): 223–30. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
11. Genowska A, Jamiolkowski J, Szafraniec K, Stepaniak U, Szpak A, Pajak A. (2015). Environmental and socio-economic determinants of infant mortality in Poland: an ecological study. *Environmental health.* 14:61. doi: 10.1186/s12940-015-0048-1
12. Getabelew A, Aman M, Fantaye E, Yeheyis T. (2018). Prevalence of Neonatal Sepsis and Associated Factors among Neonates in Neonatal Intensive Care Unit at Selected Governmental Hospitals in Shashemene Town, Oromia Regional State, Ethiopia, 2017. *Int J Pediatr.* doi: 10.1155/2018/7801272
13. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K et al. (2012). Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 88 (2): 69–74.
14. Kamalakannan SK. (2018). Neonatal Sepsis Past to Present. *Biomed J Sci & Tech Res.* 3(3): 1–6. doi: 10.26717/BJSTR.2018.03.000909
15. Kihal-Talantikite W, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. (2017, May). Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites. *International journal of health geographics.* 16: 20. <https://doi.org/10.1186/s12942-017-0091-y>
16. Pammi ML, Weisman LE. (2015). Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 13 (4): 487–504.
17. Shane AL, Stoll BJ. (2014). Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect.* 68;1: 24–32.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
19. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm. Neonates, 1993–2012. *JAMA.* 314 (10): 1039.

Відомості про авторів:

Безруков Леонід Олексійович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-8843-9266>

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Власова Олена — докторант, к.мед.н. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Стаття надійшла до редакції 29.12.2018 р., прийнята до друку 18.04.2019 р.

УДК 616.33-073.432.19-053.2:[616.329/.33-008.17+616.342-002.2]

О.Ю. Белоусова¹, Н.В. Кирьянчук², Н.В. Павленко¹, Л.А. Сысун¹
Эхосонаграфическое исследование желудка у детей с сочетанными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хронической гастродуоденальной патологией

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

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

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):38-42; doi 10.15574/SP.2019.100.38

For citation: Belousova OYu, Kirianchuk NV, Pavlenko NV, Sysun LA. (2019). Echosonographic investigation of stomach in children with combined gastroesophageal reflux disease and chronic gastroduodenal pathology. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 38-42. doi 10.15574/SP.2019.100.38

Высокая распространенность сочетанных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и хронической гастродуоденальной патологии у детей различных возрастных групп обуславливает необходимость поиска неинвазивных методов исследования, визуализирующих гастроэзофагеальный рефлюкс.

Цель: сопоставление результатов эхосонаграфического и эндоскопического исследования желудка у детей с сочетанными ГЭРБ и хронической гастродуоденальной патологией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 64 ребенка с сочетанными ГЭРБ и хронической гастродуоденальной патологией в возрасте от 10 до 18 лет. Диагнозы установлены согласно МКБ-10 на основании жалоб, сбора анамнеза, объективного осмотра и верифицированы с помощью эзофагогастродуоденоскопии. Всем детям также было проведено эхосонаграфическое исследование желудка по общепринятой методике.

Результаты. При эхосонаграфическом исследовании желудка частота выявления гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса не отличалась от таковой при эндоскопическом исследовании. Частота выявления признаков хронического гастрита при эхосонаграфическом исследовании была достоверно реже по сравнению с частотой выявления данной патологии при эндоскопическом исследовании.

Выводы. Эхосонаграфическое исследование желудка позволяет с высокой точностью диагностировать гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы. Неинвазивность метода позволяет применять его у детей различных возрастных групп. Данный метод можно использовать для оценки эффективности коррекции моторных нарушений верхних отделов пищеварительного тракта.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, эхосонаграфическое исследование желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс.

Echsonographic investigation of stomach in children with combined gastroesophageal reflux disease and chronic gastroduodenal pathology

O.Yu. Belousova¹, N.V. Kirianchuk², N.V. Pavlenko¹, L.A. Sysun¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

²V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The high incidence of combined gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic gastroduodenal pathology in children of different age groups necessitates the search for non-invasive research methods that visualize gastroesophageal reflux.

Objective — to compare the results of echosonographic investigations of the stomach in children with combined GERD and chronic gastroduodenal pathologies with endoscopic ones.

Material and methods. 64 children aged from 10 to 18 years with combined GERD and chronic gastroduodenal pathologies were examined. Diagnoses were made basing on the complaints, case histories and objective examination with the help of МКБ-10, and verified by upper endoscopy. Echsonographic investigation of the stomach was carried out.

Results. The frequency of revealing gastroesophageal and duodenogastric refluxes did not differ during endoscopic and echosonographic investigations. The frequency of revealing the signs of chronic gastritis during echosonographic investigation was statistically less than that of the same pathology during endoscopic investigation.

Conclusions. Echsonographic investigation of the stomach reveals gastroesophageal and duodenal refluxes with high precision. It can be recommended for using in different age groups of children due to its low invasiveness and can be performed to estimate the effectiveness of correction of motor disorders of the upper divisions of the digestive tract.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, echosonographic investigation of the stomach, gastroesophageal reflux, duodenogastric reflux.

Ехосонаграфічне дослідження шлунка у дітей з поєднаними гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою та хронічною гастродуоденальною патологією

О.Ю. Белоусова¹, Н.В. Кирьянчук², Н.В. Павленко¹, Л.А. Сисун¹

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

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

Значна поширеність поєднаних гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та хронічної гастродуоденальної патології у дітей різного віку обумовлює необхідність пошуку неінвазивних методів дослідження, що візуалізують гастроэзофагеальний рефлюкс.

Мета: порівняння результатів ехосонаграфічного та ендоскопічного дослідження шлунка у дітей з поєднаними ГЕРХ та хронічною гастродуоденальною патологією.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилося 64 дитини з поєднаними ГЕРХ та хронічною гастродуоденальною патологією віком від 10 до 18 років. Діагнози встановлені згідно з МКБ-10 на підставі скарг, збору анамнезу, об'єктивного огляду і верифіковані за допомогою езофагогастродуоденоскопії. Усім дітям також проводилося ехосонаграфічне дослідження шлунка за стандартною методикою.

Результати. При ехосонографічному дослідженні шлунка частота виявлення гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксу не відрізнялася від такої при ендоскопічному дослідженні. Частота виявлення ознак хронічного гастриту при ехосонографічному дослідженні була достовірно меншою порівняно з частотою виявлення даної патології при ендоскопічному дослідженні.

Висновки. Ехосонографічне дослідження шлунка дозволяє діагностувати гастроєзофагеальний та дуоденогастральний рефлюкси з високою точністю. Неінвазивний метод дозволяє застосовувати його у дітей різних вікових груп. Даний метод можна застосовувати для оцінки ефективності корекції моторних порушень верхніх відділів травного тракту.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, ехосонографічне дослідження шлунка, гастроєзофагеальний рефлюкс, дуоденогастральний рефлюкс.

Введение

В структуре гастроэнтерологических заболеваний у детей гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает одно из ведущих мест, что обусловлено неуклонным ростом во всех возрастных группах, мультифакториальностью и разнообразием клинической картины.

По данным авторов, ГЭРБ наиболее часто формируется у детей на фоне хронической гастродуоденальной патологии [9]. В патогенезе ГЭРБ ведущую роль играет нарушение моторной функции пищевода, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, снижение пищеводного клиренса. При наличии хронического гастродуоденита отягощающими моментами являются гиперсекреция соляной кислоты, снижение моторной функции желудка, приводящее к застою кислого содержимого, увеличение интрагастрального давления. Повышение агрессивных свойств желудочного содержимого, а также увеличение времени экспозиции его в пищеводе приводят к морфологическим изменениям слизистой оболочки [4].

Диагностика ГЭРБ базируется на клинической картине, которая включает в себя как пищеводные, так и внепищеводные симптомы. К жалобам, непосредственно характеризующим поражение пищевода, относят изжогу, отрыжку кислым, дисфагию, боль за грудиной. Однако, как показывают данные литературы, такие симптомы имеют место лишь у трети пациентов старшей возрастной группы [3]. При сочетанных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта имеют место также жалобы, присущие как ГЭРБ, так и хронической гастродуоденальной патологии: эпигастральная боль, тошнота, рвота, отрыжка воздухом. Кроме того, у детей довольно часто встречаются внепищеводные (респираторные, отоларингологические, стоматологические, кардиальные) проявления ГЭРБ [5]. С одной стороны, эти симптомы являются вспомогательными в диагностике, с другой — отвлекают внимание педиатра от решения гастроэнтерологических проблем.

Среди инструментальных исследований до недавнего времени «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ считали суточный рН-мониторинг. Одним из главных показателей этого метода является время, на протяжении которого рН пищевода достигает показателя ниже 4. Данный метод исследования позволяет определить наличие патологического кислого рефлюкса [8].

Импедансометрия является сравнительно новой методикой диагностики ГЭРБ, позволяющей определять эпизоды рефлюксов в пищевод, независимо от значения рН рефлюктата, а также физическое состояние (газ, жидкость) и клиренс болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса [14].

Наиболее точно оценить двигательную функцию пищевода и его сфинктеров позволяет манометрия пищевода высокого разрешения. Возможности этого современного и высокотехнологического метода включают в себя измерение давления покоя и давления расслабления верхнего и нижнего пищеводного сфинктера, частоты и длительности преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, интенсивности сокращений грудного отдела пищевода, определение расположения сфинктеров пищевода (расстояние от крыльев носа), длины пищевода [6].

Рентгенологическое исследование ЖКТ показано у детей младшего возраста для определения врожденных аномалий, диагностики осложнений ГЭРБ. Оно позволяет выявить степень повреждения слизистой оболочки пищевода, а также изучить моторную функцию пищевода и желудка. Метод малоинформативен при небольших повреждениях пищевода и связан с лучевой нагрузкой на больного [13].

Для изучения двигательной функции пищевода применяется метод сцинтиграфии с Tc, с помощью которого можно изучить опорожнение желудка, диагностировать гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и легочную аспирацию [13].

Эзофагогастродуоденоскопия по-прежнему остается одним из наиболее информативных методов при оценке морфологических изменений слизистой пищевода и гастродуоденальной

зоны, а также для выявления моторных дисфункций [2]. Однако, как эндоскопический, так и другие указанные методы исследования, не всегда возможно успешно проводить, ввиду наличия ряда технических причин и инвазивности. В этой связи поиск других методов визуализации ГЭР остается актуальным. В настоящее время достаточно широко применяется эхосонографическое исследование желудка, позволяющее определить наличие воспалительного процесса, а также наличие моторных дисфункций [7,11,12,10]. Однако общепринятая стандартизация методики определения ГЭР у детей с помощью эхосонографического исследования отсутствует.

Целью исследования является сопоставление результатов эхосонографического и эндоскопического исследования желудка у детей с сочетанными ГЭРБ и хроническим гастродуоденитом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 64 ребенка с сочетанными ГЭРБ и хронической гастродуоденальной патологией в возрасте от 10 до 18 лет, находящихся на стационарном лечении в КНП «МДКЛ №19» ХГС.

Диагнозы установлены согласно МКБ-10 на основании жалоб, сбора анамнеза, объективного осмотра и верифицированы с помощью эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Всем детям также было проведено эхосонографическое исследование желудка по стандартной методике с помощью аппарата LOGIQ F8 General Electric с использованием конвексного датчика с частотой 3–5 МГц. Для лучшей дифференцировки структуры стенок желудка применяли линейный датчик с частотой 5–7 МГц [1].

Проведение эхосонографии желудка начиналось строго натощак. Накануне исследования пациентам запрещалось жевать жвачку, принимать лекарства, курить. При запорах рекомендовалось поставить очистительную клизму.

При эхосонографическом исследовании обращали внимание на наличие секреторной жидкости в полости желудка, толщину стенок и дифференциацию их на слои. В норме на эхограмме стенка желудка в области средней трети тела и выходном отделе представлена пятью слоями: 1-й — внутренний эхогенный слой соответствует границе жидкость-стенка и отражает слизистую оболочку; 2-й — гипо- или анэхогенный является собственной мышечной пластинкой слизистой; 3-й — эхогенный подсли-

зистый; 4-й — гипо- или анэхогенный мышечный; 5-й — наружный эхогенный — серозная оболочка. Толщина стенки в средней трети тела — до 3,5–4 мм, в антральном отделе — до 5 мм. Толщина каждого слоя стенки не превышала 1 мм.

В качестве контраста для визуализации абдоминальной части пищевода и всех отделов желудка использовалась дегазированная минеральная вода комнатной температуры. Жидкость принималась через трубочку во избежание попадания воздуха, под контролем ультразвукового исследования в реальном времени в различных положениях тела пациента. При поступлении очередной порции жидкости у выхода пищевода, в кардиальном отделе желудка регистрируется ретроградная струя содержимого желудка в пищевод в виде столбика гиперэхогенных включений — пузырьков с акустической тенью.

Гастроэзофагеальный рефлюкс оценивался по степеням в зависимости от расстояния, где визуализировалась ретроградная струя жидкости: до нижней трети пищевода соответствовал I степени, до середины пищевода — II степени, выше середины пищевода — III степени. Также учитывалось количество забросов жидкости в течение одной минуты. При I степени рефлюкса наблюдался 1 заброс жидкости в минуту, при II степени — 2–3 рефлюкса, при III степени — более 3 рефлюксов в минуту.

Для оценки дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) использовался тот же контраст. Дуоденогастральный рефлюкс регистрировался в виде гиперэхогенной струи, движущейся от привратника в сторону антрального отдела желудка. Дуоденогастральный рефлюкс оценивали по частоте и высоте столбика струи. С частотой до одного в минуту, распространяющийся до угла желудка ДГР, считался слабо выраженным (I степень), при 2–3 в минуту и также достигающий угла желудка — умеренным (II степень), при более 3 в минуту и распространяющийся до тела желудка — резко выраженным (III степень). Это соответствовало количественной оценке ДГР. Дуоденогастральный рефлюкс считался слабо выраженным (I степень), если высота струи рефлюкса варьировала в пределах 7–12 мм, умеренным (II степень) — 13–20 мм и резко выраженным (III степень) — более 20 мм.

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

участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам эндоскопического исследования у всех детей имели место изменения со стороны слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) разной степени выраженности. У 30 (46,8%) детей была выявлена умеренно выраженная эритематозная гастропатия, на основании которой подтвержден диагноз «Хронический гастрит». У 34 (53,1%) пациентов была выявлена ярко выраженная эритематозная гастродуоденопатия. Этим детям был установлен диагноз «Хронический гастродуоденит».

При ультразвуковом исследовании 27 (67%) детям также был установлен диагноз «Хронический гастрит» при наличии эхосонаграфических патологических признаков, представленных в таблице.

Сопоставление частоты выявления патологии желудка при разных видах исследования показало, что частота диагностики хронического гастрита при эндоскопическом исследовании достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую при эхосонаграфическом исследовании (рис. 1).

Гастроэзофагеальный рефлюкс имел место у всех наблюдаемых нами детей при проведении эндоскопического исследования: ГЭР I степени – у 5 (7,8%) детей, ГЭР II степени – у 53 (82,8%) детей, ГЭР III степени – у 6 (9,3%) детей.

При эхосонаграфическом исследовании ГЭР отмечался у 57 ($89,1 \pm 6,3\%$) детей, что статистически не отличалось ($p > 0,05$) от частоты выявления ГЭР при эндоскопическом исследовании (рис. 2). ГЭР I степени выраженности был выявлен у 2 (3,1%) детей,

Таблица

Частота выявления эхосонаграфических признаков хронического гастрита у детей с сочетанными ГЭРБ и хронической гастродуоденальной патологией

Эхосонаграфический признак хронического гастрита	Абс.	%
Наличие секреторной жидкости в полости желудка натошак	4	6,25
Неоднородность контуров стенки желудка	21	32,8
Нарушение дифференцировки стенки желудка на слои	8	12,5
Утолщение стенки в средней трети желудка	27	42,2
Утолщение стенки в антральном отделе желудка	11	17,5

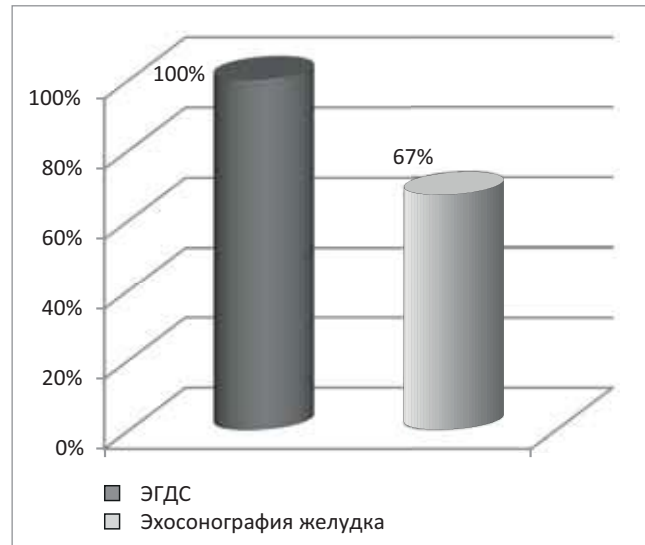


Рис. 1. Частота выявления хронического гастрита у детей при использовании ЭГДС и эхосонаграфического исследования желудка

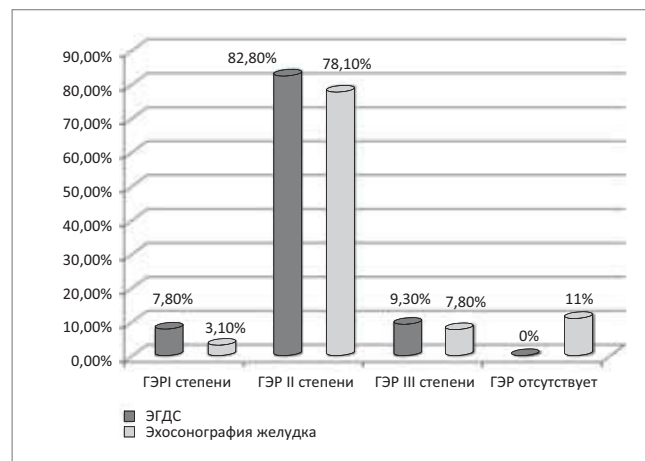


Рис. 2. Частота выявления ГЭР у детей при ЭГДС и эхосонаграфии желудка

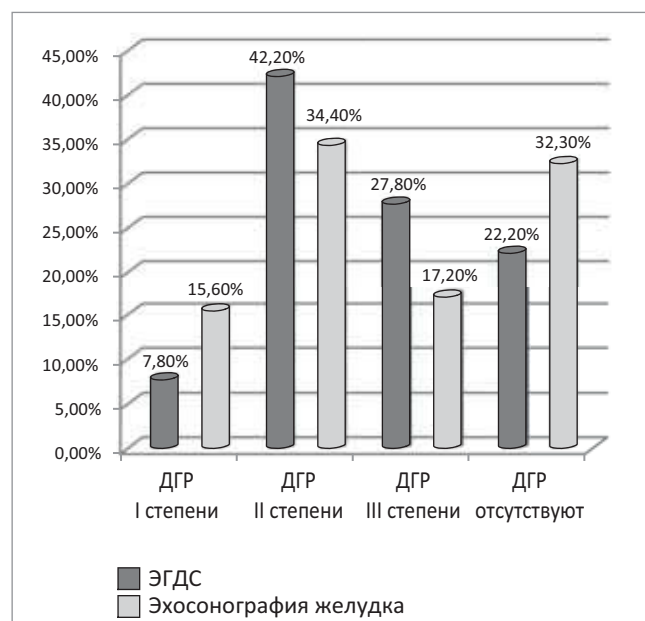


Рис. 3. Частота выявления ДГР у детей при ЭГДС и эхосонаграфии желудка

ГЭР II степени — у 50 (78,1%), ГЭР III степени — у 5 (7,8)%. Частота ГЭР различной степени выраженности также не отличалась при эхосонографическом и эндоскопическом исследовании ($p > 0,05$).

При проведении ЭГДС у 49 (76,5%) детей был выявлен ДГР: ДГР I степени — у 5 (7,8%), ДГР II степени — у 27 (42,2%), ДГР III — у 17 (27,8%) больных.

Дуоденогастральный рефлюкс при эхосонографическом исследовании был выявлен у 43 (67,2%) детей, что также статистически не отличалось ($p > 0,05$) от частоты выявления ДГР при эндоскопическом исследовании ($p > 0,05$) (рис. 3). ДГР I степени отмечался у 10 (15,6%) детей, ДГР II степени — у 22 (34,4%), ДГР III

степени — у 11 (17,2%). Такое же распределение по степени выраженности ДГР наблюдалось и при эндоскопическом исследовании.

Выводы

1. Эхосонографическое исследование желудка позволяет с высокой точностью диагностировать ГЭР и ДГР у детей.

2. Неинвазивность метода позволяет применять его у детей различных возрастных групп.

3. Данный метод возможно использовать для оценки эффективности коррекции моторных нарушений верхних отделов пищеварительного тракта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdullaev RYa, Gapchenko VV, Spuzyak MI, Vinnik YuA. (2009). Ultrasonography of the stomach and duodenum. Kharkov: Nove slovo: 104 [Абдуллаев РЯ, Гапченко ВВ, Спузяк МИ, Винник ЮА. (2009). Ультрасонография желудка и 12-перстной кишки: учеб пособие. Харьков: Нове слово: 104].
2. Zagorskiy SE, Kletskiy SK. (2010). Morphological and endoscopic comparisons in the study of the esophagus in children and adolescents. Medical Journal. 3: 75—79 [Загорский СЭ, Клецкий СК. (2010). Морфолого-эндоскопические сопоставления при исследовании пищевода у детей и подростков. Медицинский журнал. 3: 75—79].
3. Zimnytska TV, Shevchenko NV, Holovko TV, Kirianchuk NV, Bulich IM. (2019). Characteristics of the heart rhythm in children with gastroesophageal reflux disease. Child's health. 14;1: 54—59 [Зімницька ТВ, Шевченко НВ, Головка ТВ, Кірянчук НВ, Булич ІМ. (2019). Характеристика сердцевого ритму в дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Здоровье ребенка. 14;1: 54—59].
4. Zubarenko AV, Kravchenko TY. (2013). Modern look to gastroesophageal reflux disease in children. Perinatologiya i pediatriya. 1: 17—19 [Зубаренко АВ, Кравченко ТЮ. (2013). Современный взгляд на гастроэзофагеальную рефлюксную хворобу у дітей. Перинатология та педіатрія. 1: 17—19].
5. Kryuchko TO, Nesina IM. (2013). Features of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in children. Child's health. 4: 16—19 [Крючко ТО, Несіна ІМ. (2013). Особливості позастравохідних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. Здоровье ребенка. 4: 16—19].
6. Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Kucheryavyi YuA, Andreev DN. (2017). Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. Therapeutic archive. 89 (2): 76—78 [Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. (2017). Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Терапевтический архив. 89(2): 76—78]. doi: 10.17116/terarkh201789276-83
7. Oparin OA, Lavrova NV, Lobunets OO. (2009). The role of ultrasound scanning in diagnostics of gastroesophageal reflux disease in students. Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 9(4): 161—162 [Опарин АА, Лаврова НВ,
8. Лабунец ОА. (2009). Роль ультразвукового исследования в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов. Актуальные проблемы современной медицины: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 9(4): 161—162].
9. Tsvetkov PM, Gureev AN, Tsvetkova LN, Kvirkveliya MA, Faustova EV. (2008). Daily pH monitoring in the diagnosis of diseases of the upper digestive tract in children. Pediatrics. Journal named after GN Speransky. 67(6): 61—65 [Цветков ПМ, Гуреев АН, Цветкова ЛН, Квирквелия МА, Фаустова ЕВ. (2008). Суточное мониторирование рН в диагностике заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Педиатрия. Журнал им ГН Сперанского. 67(6): 61—65].
10. Shadrin OG. (2009). Pediatric aspects of gastroesophageal reflux disease. Health of Ukraine. 6/1: 11 [Шадрин, О. Г. (2009). Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Здоровья Украины. 6/1: 11].
11. Carvalho CF, Santos TCRS, Santos AAS, Meirelles MAVFO, Bersot CAC. (2012). Transabdominal ultrasound in the detection of gastroesophageal reflux disease in children: review of 500 cases. ECR 2012. C-1857. doi: 10.1594/ecr2012/C-1857 https://poster.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=112608
12. Dehdashti H, Dehdashtian M, Rahim F, Payvasteh M. (2011). Sonographic measurement of abdominal esophageal length as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease in infants. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 17(1): 53—57. doi: 10.4103/1319-3767.74483
13. Madi-Szabo L, Kocsis G. (2000). Examination of gastroesophageal reflux by transabdominal ultrasound: Can a slow, trickling form of reflux be responsible for reflux esophagitis? Canadian Journal of Gastroenterology. 14(7): 588—592. doi: 10.1155/2000/690605
14. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M et al. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 66(3): 516—554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889
15. Rybak A, Pesce M, Thapar N, Borrelli O. (2017). Gastro-Esophageal Reflux in Children. International journal of molecular sciences. 18(8): 1671. doi: 10.3390/ijms18081671

Відомості про авторів:

Белоусова Ольга Юрійвна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатричної гастроентерології і нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>

Кірянчук Наталія Валеріївна — асистент кафедри педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: м. Харків, Площа свободи, 4. <https://orcid.org/0000-0001-8488-7283>

Павленко Наталія Володимирівна — к.мед.н., доц. кафедри педіатричної гастроентерології і нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0002-8882-755X>

Сисун Лариса Анатоліївна — к.мед.н., доц. кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2019 р., прийнята до друку 01.05.2019 р.

УДК 616.24-002-036.12-053.31/32

Д.О. Добрянський, А.О. Меньшикова, О.П. Борисюк Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):43-52; doi 10.15574/SP.2019.100.43

For citation: Dobryansky DO, Menshykova AO, Borysuk OP. (2019). Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 43-52. doi 10.15574/SP.2019.100.43

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається важливою причиною захворюваності і смертності глибоко недоношених немовлят, істотно впливаючи на кінцеві результати їх виходжування. Це захворювання асоціюється з підвищеною захворюваністю і порушеннями розвитку не лише у ранньому дитинстві, але й у шкільному віці, що позначається на якості життя хворих дітей, їхніх сімей і суспільства. Незважаючи на сучасні досягнення перинатології, частота БЛД у розвинених країнах протягом останніх десятиріч зростає. Упродовж останніх 40 років істотно змінились визначення, патогенез, патофізіологія, клінічний перебіг, діагностичні критерії, а також підходи до профілактики і лікування цього захворювання. Водночас відомі лише декілька безпечних та ефективних утручань, які можуть запобігти розвитку або ефективно лікувати БЛД. На сьогодні існують свідчення того, що у дорослих з БЛД в анамнезі функція легень не лише не досягає свого вікового максимуму, але й швидше погіршується, визначаючи вищий ризик розвитку хронічної обструктивної хвороби легень або навіть смерті. Саме тому профілактика БЛД є одним із безперечних пріоритетів у сфері охорони здоров'я, що стає все більш актуальним у зв'язку з важливою потенційною роллю цього захворювання у патогенезі хронічної обструктивної хвороби легень.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, визначення, наслідки, патогенетичні механізми, профілактика, лікування, недоношеність.

Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

D.O. Dobryansky, A.O. Menshykova, O.P. Borysuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains an important cause of morbidity and mortality of very preterm infants significantly affecting their outcomes. This disease is associated with increased morbidity and developmental disorders not only in early childhood but also at school age, and significantly affects the quality of life of sick children, their families and society. Despite the development and current achievements of Perinatology, the incidence of BPD in developed countries has increased over the past decades. During the past 40 years, definitions, pathogenesis, pathophysiology, clinical course, diagnostic criteria, as well as approaches to the prevention and treatment of this disease have changed significantly. At the same time, only a few safe and effective interventions are known that can prevent development or effectively treat BPD. Nowadays, there is evidence that in adults with history of BPD, the lung function not only fails to reach its age maximum, but also deteriorates faster, identifying a higher risk of chronic obstructive pulmonary disease or even death. That is why prevention of BPD is one of the undisputed priorities in the health care, which is becoming increasingly relevant due to the important potential role of this disease in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, definition, outcomes, pathogenetic mechanisms, prevention, management, prematurity.

Отдаленные последствия бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев

Д.А. Добрянский, А.А. Меньшикова, Е.П. Борисюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остаётся важной причиной заболеваемости и смертности глубоко недоношенных младенцев, существенно влияя на конечные результаты их выхаживания. Это заболевание ассоциируется с повышенной заболеваемостью и нарушениями развития не только в раннем детстве, но и в школьном возрасте, что сказывается на качестве жизни больных детей, их семей и общества. Несмотря на современные достижения перинатологии, частота БЛД в развитых странах в течение последних десятилетий растёт. На протяжении последних 40 лет существенно изменились определения, патогенез, патофизиология, клиника, диагностические критерии, а также подходы к профилактике и лечению этого заболевания. В то же время известны лишь несколько безопасных и эффективных вмешательств, которые могут предотвратить развитие или эффективно лечить БЛД. На сегодня существуют свидетельства того, что у взрослых с БЛД в анамнезе функция легких не только не достигает своего возрастного максимума, но и скорее ухудшается, определяя высокий риск развития хронической обструктивной болезни легких или даже смерти. Именно поэтому профилактика БЛД является одним из бесспорных приоритетов в сфере здравоохранения, который становится всё более актуальным в связи с важной потенциальной ролью этого заболевания в патогенезе хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, определение, последствия, патогенетические механизмы, профилактика, лечение, недоношенность.

Однією з найважливіших проблем, які впливають на віддалений прогноз передчасно народжених немовлят, вважається бронхолегенева дисплазія (БЛД) — хронічне мультисистемне захворювання, з яким пов'язані не лише тривала госпіталізація, високий ризик ускладнень і смерті, але й значний тривалий фізичний, психологічний, соціальний та економічний тягар для родин хворих дітей. Бронхолегенева дисплазія виникає у перинатальний період, однак за своєю природою є хронічним захворюванням. І хоча деякі дослі-

дження свідчать, що з віком функція легень у хворих дітей може поліпшуватись, проте у значній кількості, внаслідок структурних змін у дихальних шляхах і легеневої тканині, розвиваються хронічні патологічні процеси, які зберігаються протягом усього життя. Окрім того, формування БЛД є незалежним чинником ризику затримки фізичного і психомоторного розвитку, додаткових неврологічних порушень, ретинопатії недоношених тощо [13], визначаючи вищу загальну захворюваність і смертність таких дітей у ранньому віці [32].

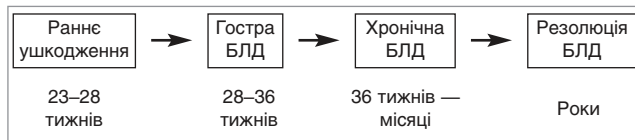


Рис. 1. Стадії БЛД за Jobe [23]

За даними американського Національного інституту здоров'я дитини і людського розвитку (NICHD) [44], частота БЛД у надзвичайно недоношених дітей (термін гестації <28 тижнів) за клінічним визначенням (що враховує сумарну тривалість кисневої залежності упродовж мінімум 28 днів, а також потребу призначати певну концентрацію додаткового кисню у постменструальному віці (ПМВ) 36 тижнів) [21] становить 68%, а за фізіологічним визначенням (що враховує потребу призначати додатковий кисень у ПМВ 36 тижнів) — 42% [50].

Сучасна медична практика забезпечила краще виживання недоношених дітей у всьому світі з найбільшим зростанням відповідних показників серед найменших і найбільш незрілих дітей. Однак смертність, а також частота і важкість захворювань, пов'язаних з передчасним народженням, зростають зі зменшенням гестаційного віку [45]. Захворювання легень — респіраторний дистрес-синдром (РДС) і БЛД — залишаються провідними причинами смерті недоношених немовлят. Раніше вважалося, що БЛД спричинює поєднана дія баротравми і токсичних концентрацій кисню. У сучасній неонатології розвиток цього захворювання насамперед пов'язують із затримкою розвитку

легенів, що специфічно характеризує популяцію надзвичайно недоношених новонароджених [22]. Незважаючи на те, що оптимальне визначення БЛД продовжує дискутуватись, на сьогодні найчастіше її діагностують за тривалою кисневою залежністю (щонайменше, протягом 28 днів після народження) і потребою використовувати додатковий кисень у ПМВ 36 тижнів [21]. Отже, усупереч поширеним вітчизняним уявленням про те, що сучасний діагноз БЛД встановлюють на підставі даних анамнезу (насамперед щодо застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ)), клінічних симптомів, наявності супутніх патологічних станів і типових рентгенологічних змін, від 2001 р. стандартом міжнародної клінічної практики є діагностика цього захворювання у передчасно народжених немовлят лише на підставі кисневої залежності протягом щонайменше 28 днів. Необхідна концентрація кисню і (або) потреба додаткової дихальної підтримки, як-от створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах або ШВЛ, у ПМВ 36 тижнів визначають важкість захворювання. Відповідно до міжнародного консенсусу, діагноз БЛД, включаючи важкість цього захворювання, встановлюють виключно протягом первинної госпіталізації недоношеної дитини після народження (табл. 1) [21]. Таким чином, первинний діагноз БЛД у віці кількох місяців або років є некоректним, незалежно від наявних порушень респіраторної функції, специфіки і важкості клінічних симптомів.

Таблиця 1

Сучасні визначення, діагностичні критерії і класифікація БЛД [21, 50]

Гестаційний вік	<32 тижнів	≥32 тижнів
Вік дитини на момент встановлення діагнозу	ПМВ 36 тижнів або момент виписки додому ¹	>28 днів, але <56 днів ПМВ або момент виписки додому ¹
Втручання	Лікування з використанням додаткового кисню (>21%) протягом щонайменше 28 днів, а також	
Легка БЛД	Відсутність будь-якої кисневої залежності ² у ПМВ 36 тижнів або на момент виписки додому ¹	Відсутність будь-якої кисневої залежності ² у ПМВ 56 днів або на момент виписки додому ¹
БЛД середньої важкості	Потреба ³ <30% кисню ⁴ у ПМВ 36 тижнів або на момент виписки додому ¹	Потреба ³ <30% кисню ⁴ у ПМВ 56 днів або на момент виписки додому ¹
Важка БЛД	Потреба ³ ≥30% кисню ⁴ і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СРАР) у ПМВ 36 тижнів або на момент виписки додому ¹	Потреба ³ ≥30% кисню ⁴ і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СРАР) у ПМВ 56 днів або на момент виписки додому ¹
Фізіологічний тест для підтвердження діагнозу БЛД <ul style="list-style-type: none"> • Немовлята у ПМВ 35–37 тижнів на ШВЛ, СРАР або >30% O₂ із сатурацією <96% мають БЛД • Немовлятам, які отримують <30% O₂ або >30% O₂ і мають сатурацію >96%, підтверджують необхідність додаткового призначення кисню: <ul style="list-style-type: none"> — концентрацію O₂ прогресивно зменшують до кімнатного повітря; — діагноз БЛД заперечують, якщо SpO₂ залишається >90% протягом 30 хв під час дихання кімнатним повітрям 		

Примітки: 1 — незалежно від того, що буде першим; 2 — SpO₂ ≥90% під час дихання кімнатним повітрям; 3 — на підставі результатів стандартизованого тесту на спроможність підтримати SpO₂ ≥90% під час дихання кімнатним повітрям; ПМВ — постменструальний вік; ПВ — постнатальний вік; СРАР — постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; SpO₂ — насичення гемоглобіну киснем.

У своєму розвитку БЛД проходить кілька стадій (рис. 1), триває роками й у більш старшому віці може бути частиною діагнозу «Хронічна хвороба легень у немовлят», яку статистично облікують за кодом P27.9 «Невизначена хронічна респіраторна хвороба, що походить з перинатального періоду» [26]. Сучасні дані вказують на те, що БЛД є найбільш раннім варіантом розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), яке діагностують у дорослих пацієнтів [31].

У розвинених країнах смертність немовлят, спричинена БЛД і РДС, останніми роками зменшується, проте захворюваність на БЛД зростає. Так, у США відповідний показник смертності зменшився від 83 випадків на 1000 народжених живими при терміні вагітності від 22 до 28 (6/7) тижнів у 2000–2003 рр. до 68 на 1000 народжених живими у 2008–2011 рр. ($p=0,002$) [35]. Водночас захворюваність на БЛД у цій же популяції немовлят, за даними NICHD, значно зросла – від 32% у 1993 р. до 47% у 2012 р. (рис. 2) [45]. У США БЛД щороку діагностують у близько 15000 немовлят [20]. Відповідно в Україні на сьогодні може йтися про близько 1000 дітей, яким щороку встановлюється відповідний діагноз. За результатами проспективного дослідження, яке виконувалось на базі неонатальних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, частота БЛД у вітчизняній когорті значно недоношених немовлят (термін гестації <32 тижнів) за клінічним визначенням становить 25,5%, і майже у третини з них розвиваються помірно важка або важка форми захворювання [2]. Враховуючи хронічну природу захворювання, сумарна кількість хворих дітей швидко збільшується і найближчими роками створить реальну проблему для лікарів первинної ланки, педіатрів та пульмонологів.

Бронхолегенева дисплазія: медичні проблеми і вплив на розвиток у ранньому дитячому віці

Під час ранньої фази БЛД механіка дихання, включаючи резистентність і податливість, порушена, але згодом вона поліпшується, найбільш імовірно, завдяки збільшенню розмірів дихальних шляхів й утворенню нових альвеол. Однак хронічна обструкція дихальних шляхів переважно зберігається у недоношених дітей з БЛД протягом подальшого життя. Обструкція дихальних шляхів, як правило, «фіксована», що означає, що вона не реагує на дію β_2 -агоністів. Механізм розвитку фіксованої обструкції дихальних шля-

хів, швидше за все, пов'язаний зі структурними змінами у дихальних шляхах, що відбуваються у період гострої БЛД [5].

У перші роки після первинної виписки з лікарні наявність БЛД асоціюється зі збільшенням кількості повторних госпіталізацій і додатковим використанням медичних ресурсів [42]. Серед дітей, народжених з гестаційним віком менше 33 тижнів і виписаних додому із шести лікарень третього рівня у Північній Каліфорнії, 49% немовлят з БЛД і 23% дітей без БЛД були знову госпіталізовані протягом першого року життя. Крім того, немовлята з БЛД потребували значно більшої кількості повторних госпіталізацій і тривалішого лікування [42]. З іншого боку, ті надзвичайно недоношені діти (термін гестації менше 28 тижнів), які після первинної виписки з лікарні знову потребували стаціонарного лікування до досягнення віку 18–22 місяців, частіше мали БЛД, отримували постнатальні стероїди для профілактики загострень або лікування цього захворювання, триваліше перебували на ШВЛ або отримували додатковий кисень і виписувались додому, продовжуючи кисневу терапію і лікування діуретиками [3]. Важливо зазначити, що додаткові госпіталізації дітей перших років життя з БЛД не пов'язані виключно з респіраторними причинами, що є свідченням «мультисистемності» цього хронічного захворювання.

Оскільки батьки дітей з БЛД звертають особливу увагу на появу респіраторних симптомів, вони набагато частіше звертаються по медичну допомогу у разі їх появи протягом перших двох років життя. Однією з провідних клінічних проблем у таких дітей є наявність бронхіальної обструкції [1]. У дослідженні, метою якого

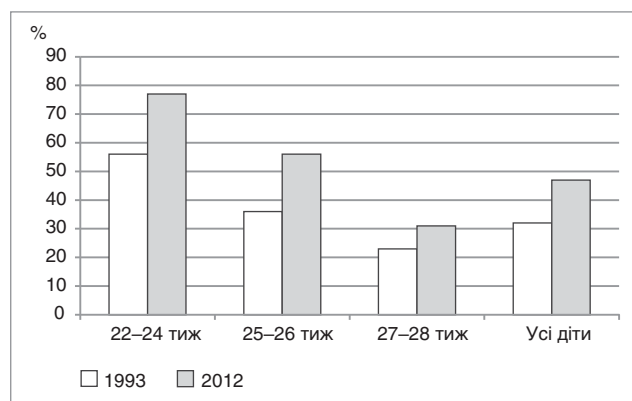


Рис. 2. Захворюваність на БЛД у дітей з терміном гестації 22–28 (6/7) тижнів, які вижили до постменструального віку 36 тижнів, у 1993 і 2012 рр. (дані 34636 немовлят, які народились у 26 академічних медичних центрах мережі NICHD США між 1993 і 2012 рр.) [45]

було вивчення віддаленої респіраторної захворюваності значно недоношених дітей, народжених у лікарнях NICHD, у 48% із 918 немовлят з дуже малою масою при народженні до досягнення віку 18–22 місяців виявляли ознаки бронхіальної обструкції більше двох разів на тиждень протягом щонайменше одного двотижневого періоду, а у 31% — принаймні три дні кашлю за відсутності вірусної інфекції [43]. У тій же когорті 26% дітей потребували лікування з використанням інгаляційних стероїдів, 9% — системних стероїдів, 63% загалом зверталися по медичну допомогу, 47% — у відділення невідкладної допомоги, а 31% були госпіталізовані з різними дихальними розладами. Майже всі ці проблеми значно частіше виникали у дітей з БЛД, що, однак, свідчить про те, що вони не є специфічними для цього захворювання і можуть виявлятися у значно недоношених дітей незалежно від наявності БЛД.

Затримка постнатального фізичного розвитку надзвичайно недоношених дітей з БЛД є ще однією типовою медичною проблемою, важливість якої визначається вірогідною кореляцією темпів постнатального фізичного росту не лише з неврологічним і когнітивним розвитком, а й з відновленням ураженої легеневої тканини. Тривала киснева залежність немовлят з БЛД може бути додатковим істотним чинником ризику постнатальної затримки їх фізичного розвитку і пов'язаних з нею негативних наслідків [8].

Декілька масштабних проспективних досліджень продемонстрували підвищений ризик затримки неврологічного розвитку в ранньому дитинстві у передчасно народжених дітей з БЛД порівняно з дітьми такого самого гестаційного віку без цього захворювання [19,28,41,48,49]. У когорті надзвичайно недоношених дітей, які народилися у середині 90-х років, наявність БЛД значно збільшувала шанси не лише затримки розумового розвитку (індекс ментального розвитку за шкалою Бейлі <70 балів; скоригований індекс співвідношення шансів [сІСШ] — 2,18), а і виявлення неврологічних проблем (сІСШ — 2,46) у скоригованому віці (СВ) 20 міс. [19]. В іншій когорті дітей, які народилися у ті самі роки, БЛД була незалежним чинником ризику затримки розумового і психомоторного розвитку (<70 балів), а також нездатності самостійно ходити та їсти до досягнення СВ 18–22 місяців [48]. У когорті, яка включала понад 1200 передчасно народжених 3-річних дітей, БЛД була вірогідно

пов'язана з підвищеним ризиком будь-якої неврологічної неповносправності [28]. Singer та співавт. [40] порівняли розвиток недоношених дітей з БЛД з розвитком дітей з дуже малою масою при народженні без цього захворювання і розвитком доношених малюків у віці 8, 12, 24 і 36 місяців. У всі вікові періоди діти з БЛД мали нижчі показники індексів розумового і психомоторного розвитку, ніж однолітки в обох контрольних групах. У багатофакторних моделях наявність БЛД сильно і незалежно визначала прогноз психомоторного розвитку у віці трьох років [40]. За підсумками двох досліджень БЛД була незалежним провісником смерті або значних порушень розвитку не лише у віці 18–21 місяця, але й у 5 років у двох незалежних когортах значно недоношених дітей [36,37]. Вплив БЛД на віддалені порушення неврологічного розвитку у цих двох когортах був майже однаковим за величиною ефекту і не залежав від наявності супутнього важкого церебрального ураження або важкої ретинопатії недоношених.

Проте узгодженість результатів, отриманих у всіх цих дослідженнях, певною мірою нівелює складність взаємозв'язків між наявним хронічним захворюванням легень і його віддаленими наслідками у передчасно народжених дітей. Не всі діти з БЛД мають однакову важкість захворювання або однаковий ризик віддалених несприятливих наслідків. Насправді не всі діти з БЛД мають поганий віддалений прогноз. Дотепер не було встановлено жодної ознаки або комбінації ознак, які б дозволи вірогідно прогнозувати, у яких саме дітей з БЛД у майбутньому виникнуть проблеми із психомоторним і/або розумовим розвитком. Результати двох досліджень засвідчили, що діти з БЛД, яких виписували додому на кисневій терапії, за показниками свого розвитку у віці 1,5–3 років не відрізнялись від дітей з БЛД, які не отримували додаткового кисню вдома [28,46]. Водночас ризик смерті або порушення розвитку до досягнення віку 18–22 місяців у недоношених дітей із трахеостомою у 3,3 разу (95% довірчий інтервал [ДІ]: 2,4–4,6) вищий, ніж у передчасно народжених дітей, які не потребували трахеостомії [9].

Майже всі вищезгадані дослідження просто враховують відсутність або наявність БЛД, діагноз якої був встановлений після 28 днів використання додаткового кисню або за фактом кисневої залежності після досягнення ПМВ 36 тижнів. Мало хто брав до уваги реальну важ-

кість захворювання легень. M.C. Gregoire та співавт. порівняли віддалений розвиток передчасно народжених дітей залежно від тривалості їх кисневої залежності – менше 28 днів, більше 28 днів або до досягнення ПМВ більше 36 тижнів. Незважаючи на відсутність відмінностей між відповідними групами, тривалість ШВЛ (у днях) сильно і незалежно корелювала з коефіцієнтом розвитку у 18 місяців [17]. Так само, використовуючи дані NICHD, Walsh та співавт. [49] виявили, що загальна тривалість інвазивної дихальної підтримки у дітей з надзвичайно малою масою тіла вірогідно асоціювалася з ризиком смерті або порушеннями розвитку у віці двох років. Таким чином, детальніша категоризація важкості легеневого ураження дозволяє краще зрозуміти вплив цього чинника на довгострокові результати виходжування відповідних пацієнтів.

Бронхолегенева дисплазія: медичні, когнітивні та функціональні проблеми у шкільному віці

Вищий ризик повторних госпіталізацій дітей з БЛД не обмежується раннім дитячим віком. У нещодавньому популяційному ізраїльському дослідженні діти з дуже малою масою при народженні, які перенесли БЛД, порівняно з такими самими дітьми без БЛД мали значно вищий ризик повторних госпіталізацій, щонайменше протягом перших 10 років життя [25]. У популяційному дослідженні у штаті Вашингтон підлітки віком 12–20 років, які народились з малою або дуже малою масою тіла, мали вищий ризик повторних госпіталізацій, пов'язаних з респіраторними симптомами. Це частково асоціювалось з наявністю БЛД в анамнезі [51]. Діти шкільного віку з БЛД в анамнезі також продовжують часто відвідувати лікаря, і принаймні чверть з них все ще потребують частого застосування бронхолітиків для запобігання або полегшення кашлю або симптомів бронхообструкції [18].

На сьогодні чітко встановлено, що за даними спірометрії передчасно народжені діти шкільного віку порівняно з доношеними ровесниками мають гіршу функцію легень. Наприклад, у регіональному катамнестичному дослідженні дітей шкільного віку, народжених в Австралії на початку 1990-х років, доношені діти з нормальною масою тіла при народженні (n=208) мали показник об'єму форсованого видиху за 1 с (FEV1) $97,9 \pm 11,8\%$; відповідний середній показник у дітей з надзвичайно малою масою тіла (НММТ) або значно недоношених без БЛД (n=151) становив $87,1 \pm 11,5\%$; тоді як

у дітей з НММТ/значно недоношених, які перенесли БЛД (n=89), – $81,1 \pm 13,7\%$ (p<0,001) [11]. Кілька наступних досліджень продемонстрували аналогічні результати [15,29]. Відповідно до висновків систематичного огляду 59 досліджень, у яких визначали показники FEV1 у передчасно народжених дітей, ті з них, які отримували додатковий кисень у ПМВ 36 тижнів, мали FEV1 на 18,9% нижче, ніж у контрольних доношених однолітків [24]. З такими порушеннями механіки легенів пов'язана більша частота респіраторних симптомів та більша потреба у відповідних лікувальних засобах у шкільному віці. Зокрема у популяційній когорті дітей, які народились з гестаційним віком менше 26 тиж. у Великій Британії, поширеність бронхіальної астми у віці 11 років становила 25% [15].

Нещодавно стало очевидним, що дорослі люди, які перенесли БЛД, мають знижену толерантність до фізичного навантаження і ведуть більш сидячий спосіб життя порівняно зі здоровими ровесниками [27]. Значно менше відомо про те, як БЛД порушує толерантність до фізичного навантаження, пов'язану з медичними причинами, якість життя, а також відповідні вікові функції у школярів. Однак порушена механіка дихання і часті респіраторні симптоми можуть мати важливий функціональний вплив на дітей цієї вікової групи. Порівняно з контрольними доношеними дітьми того самого віку у когорті 10-річних передчасно народжених дітей виявлялись значно гірші результати виконання окремих фізичних дій на додаток до значно гірших спірометричних показників [41]. Діти з БЛД мали нижчий прогнозований пік споживання кисню, ніж передчасно народжені діти без БЛД, однак, так само, як і у випадку спірометричних показників, навіть «здорові» недоношені діти мали значно нижчий від нормативного для їхнього віку прогнозований пік споживання кисню. Діти з важкою БЛД або помірно важкою формою захворювання із когорті надзвичайно недоношених канадських дітей мали значно менші показники споживання кисню під час тестування толерантності до фізичного навантаження порівняно з рештою дітей у когорті [29]. Проте не всі дослідження продемонстрували такі самі асоціації. Деякі з них не виявили відмінностей за згаданими вище показниками між недоношеними дітьми залежно від наявності БЛД [52]. Більше наукових даних потрібно про вплив БЛД на толерантність до фізичних

вправ і вікові функції у школярів, а також про стратегії можливого пом'якшення цих наслідків.

Скориговані шанси смерті або виживання з інвалідністю до досягнення віку 5 років у дітей з БЛД у 2,3 разу (95% ДІ на 1,8–3,0) вище порівняно з дітьми без цього захворювання [37]. Розуміючи цю асоціацію, надзвичайно важливо оцінити зв'язки між БЛД та специфічними аспектами розвитку дитини, а потім передбачити функціональний вплив відповідних порушень на сім'ю та дитину у шкільному віці.

БЛД, ймовірно, істотно впливає на моторні навички у шкільному віці, що може мати важливе функціональне значення [10,30]. Наприклад, розлад розвиткової координації (РРК) є порушенням здатності координувати дрібну і велику моторику, що суттєво перешкоджає щоденній діяльності або академічним досягненням. Цей розлад неможливо діагностувати до досягнення дитиною віку щонайменше 5 років, а найважчу його форму виявляють у 25% 5–14-річних значно недоношених або дітей з дуже малою масою тіла при народженні [12]. БЛД в анамнезі є важливим прогностичним чинником поганого складання тесту Movement-ABC, який найчастіше використовують для діагностики РРК [10]. У невеликому порівняльному дослідженні у 10-річних передчасно народжених дітей з БЛД в анамнезі значно частіше виявлялись неврологічні відхилення від норми, включаючи порушення постуральної стабільності, дрібної і великої моторики, а також поведінкові проблеми [30]. Загалом дані про когнітивні наслідки БЛД у шкільному віці суперечливі і переважно походять із невеликих і давніх когорт, у яких використовували різні визначення БЛД. Проте більшість дослідників вважають, що БЛД пов'язана зі зниженням коефіцієнта інтелекту (IQ) порівняно і з передчасно народженими дітьми без БЛД, і з контрольними доношеними однолітками [39]. У дослідженні 2003 р. було встановлено, що 8-річні діти з БЛД мали гірші рухові, академічні, когнітивні навички і здатність концентрувати увагу, ніж передчасно народжені однолітки без БЛД і контрольні доношені діти [39].

Водночас в одному з досліджень не було знайдено відмінностей за коефіцієнтом IQ у 31 дитини з БЛД та передчасно народжених контрольних дітей 4–5-річного віку [34]. Інше дослідження, в якому оцінювали когнітивний розвиток та зорово-моторні навички у 60 значно недоношених дітей, також не виявило жод-

них відмінностей за показниками, які вивчалися залежно від наявності БЛД, якщо всіх дітей із захворюванням легень включали до однієї групи. Проте дітей з найважчими формами БЛД характеризували найгірші показники розвитку у віці 5,5 року [7]. Аналогічним чином, у невеликому катанестичному дослідженні, яке порівнювало 11-річних недоношених дітей з контрольними доношеними однолітками, не було встановлено відмінностей за рівнем IQ залежно від наявності БЛД. Проте деяких дітей з БЛД не можна було обстежити, і вони були виключені із статистичного аналізу. Було також описано значне збільшення потреби у спеціальній допомозі в класі та відхилення від норми у результатах неврологічного обстеження у дітей з БЛД в анамнезі [47]. Таким чином, визначення БЛД і наявність дітей, розвиток яких неможливо оцінити, суттєво впливають на результати досліджень, які залучають дітей шкільного віку з БЛД.

Два одноцентрові дослідження оцінили вплив БЛД на показники розвитку школярів на підставі консенсусного визначення БЛД, розрізняючи легку, помірну і важку форми захворювання [33,38]. В одному з них дітей з важкою БЛД характеризували гірші показники психомоторного і розумового розвитку за шкалою Бейлі у віці 3 років і нижчий IQ за шкалою інтелекту Wechsler у віці 8 років порівняно з результатами оцінювання дітей з легшими формами захворювання [38]. Друге дослідження не виявило відмінностей у розвитку когнітивних, моторних або мовних навичок залежно від важкості БЛД у дітей віком від 3 до 6 років [33].

Водночас численні дослідження засвідчили, що діти з БЛД мають гірші навчальні навички, ніж передчасно народжені однолітки без БЛД і контрольні доношені діти [14,16]. Діти з важкою БЛД можуть демонструвати найгірші результати на мовних тестах і під час більшості оцінювань академічних навичок [38], вони частіше потребують послуг логопеда та спеціальної допомоги в класі. Важливо зазначити, що академічний успіх залежить не лише від IQ, дітям потрібно інтегрувати виконавчі функції, увагу, пам'ять і навички перцепції зорового простору. На сьогодні лише деякі з цих важливих аспектів нервово-розумової діяльності були ретельно оцінені у великих популяціях дітей з БЛД [4,16]. Крім того, залишається невідомим, як зниження IQ та погана академічна успішність у шкільному віці транслюються

у довгострокові функціональні результати, як-от соціальна компетентність, а також рівень і якість життя підлітків і дорослих з БЛД.

Оптимальний підхід до лікування дітей з БЛД після виписки зі стаціонару невідомий.

Нааявних даних недостатньо для визначення оптимальної тактики надання допомоги дітям, які продовжують отримувати кисневу терапію вдома. Отже, бажані межі насичення гемоглобіну киснем, алгоритми титрування концентрації

Таблиця 2

Лікування, яке може призначатись немовлятам з БЛД за наявності показань після виписки з лікарні [6]

Ліки/Заходи	Початкове/підтримуюче дозування	Відміна	Коментарі
Діуретики			
Фуросемід	per os/BB, 1–2 мг/кг/добу або через день	Передбачити потребу призначення через день, якщо на щоденній терапії	Бажано відмінити до відміни хлоротіазиду і спіронолактону, враховуючи побічні ефекти хронічної терапії
Хлоротіазид	per os/BB, 20–40 мг/кг/добу, монотерапія або у поєднанні зі спіронолактоном	Зменшувати дозу на 25% під час кожного відвідування (якщо максимальна) або відмінити, якщо мінімальна	Відмінюють, якщо респіраторний статус стабільний. Бажано відмінити після відміни кисню
Спіронолактон	per os, 2–4 мг/кг/добу	Зменшувати дозу на 25% під час кожного відвідування (якщо максимальна) або відмінити, якщо мінімальна	Відмінюють, якщо респіраторний статус стабільний. Бажано відмінити після відміни кисню
Кортикостероїди			
Системні	Преднізолон: per os, 2 мг/кг/добу x 5 днів, потім 1 мг/кг/добу x 3 дні, потім 1 мг/кг/добу через день (3 дози); per os, 2 мг/кг/добу x 5 днів		Може допомогти припинити кисневу терапію Може зменшити роботу дихання під час інτερкурентної вірусної інфекції або «гострого погіршення, пов'язаного з наявною БЛД»
Інгаляційні	Будесонід: 500 мкг, 1 небула 1–2 рази на добу Флутиказону пропіонат: 110 мкг, 1–2 інгаляції (дозований інгалятор зі спейсером) 2 рази на добу	Доза визначається важкістю симптомів	Призначають дітям з бронхообструкцією або документованим ефектом застосування альбутеролу, або внутрішніх стероїдів та обтяженим сімейним анамнезом щодо астми. Можна використовувати також інші стероїди (напр., беклометазон, мометазон)
Бронходилататори	Альбутерол: 1,25–2,5 мг через небулайзер або 2 інгаляції [180 мкг] (дозований інгалятор зі спейсером) кожні 3–4 години за потреби Іпратропіум бромід 250–500 мкг через небулайзер або 18 мкг/інгаляція (дозований інгалятор зі спейсером), кожні 6–8 год за потреби		Призначають дітям з ознаками бронхообструкції або даними анамнезу про попередню ефективність Може бути корисним у дітей, яким не допомагає альбутерол. Може краще толеруватись немовлятами зі значною трахеомалією
Кисень	Більшість пацієнтів виписуються, отримуючи потік кисню 1 л/хв через носові канюлі	Розпочинають відміну у денний час, зменшуючи концентрацію/потік кисню. Спостерігають за роботою дихання, кисневим насиченням і збільшенням маси тіла	Відмінюють після консультації кардіолога і підтвердження відсутності легеневої гіпертензії

Примітки: per os – внутрішньо; BB – внутрішньовенно.

ції додаткового кисню і критерії його відміни широко варіюють. Призначення ліків, включаючи діуретики, бронходилататори, інгаляційні стероїди тощо (табл. 2), здійснюють лікарі загальної практики, педіатри або пульмонологи.

Тривалу діуретичну терапію часто застосовують після виписки у дітей раннього віку з важкою БЛД, які потребують призначення відносно високих концентрацій додаткового кисню, використання ШВЛ або мають серцеві проблеми. Така терапія може бути корисною у цих ситуаціях, хоча її ефективність систематично не вивчалася. У даний час немає доказових рекомендацій щодо тривалості призначення діуретиків у пацієнтів зі встановленим діагнозом БЛД. Крім того, немає даних, які б обґрунтовували переваги поступового припинення діуретичної терапії порівняно з простою її відміною [6].

Хоча інгаляційні стероїди зазвичай використовуються у пацієнтів з БЛД у рамках клінічної парадигми бронхіальної астми, є дані, які свідчать про те, що обструкція дихальних шляхів у пацієнтів з БЛД спричинюється іншими чинниками, ніж у дітей з астмою. Незважаючи на це і на той факт, що інгаляційні стероїди мають лише помірну користь, цю групу препаратів продовжують широко застосовувати у хворих на БЛД протягом життя [6]. Немає також чітких показань і до системного або внутрішнього застосування стероїдів у дітей зі встановленим діагнозом БЛД. Хоча їх ефективність систематично не вивчалася, у клінічній практиці часто використовують короткий курс пероральних стероїдів, під час так званих «загострень» БЛД, щоб зменшити роботу дихання або зняти потребу в додатковому кисні, особливо під час інтеркурентних вірусних захворювань.

У дітей, які вижили з БЛД, частіше виникають рецидивні епізоди обструкції дихальних шляхів і кашель, а також частіше діагностують астму. Дисфункція дрібних дихальних шляхів й утруднений видих є поширеними легеневиими проблемами у немовлят з БЛД, а значно вищі показники реактивності дихальних шляхів загалом є типовими для дітей, які народились

з дуже малою масою тіла. Існують вагомі докази, які заперечують наявність еозинофільного запалення як основи обструктивного захворювання легень у пацієнтів з БЛД, принципово відрізняючи його від астми [5]. Однак у клінічній практиці дітям з БЛД, які виявляють симптоми бронхообструкції, часто призначають бронходилататори, навіть якщо це не вкладається у сучасну парадигму астми [6].

Хоча раннє втручання активно використовується у дітей раннього віку з ризиком моторних розладів, його ефективність ще не вивчалася спеціально в контексті БЛД.

Можливо, найважливішим є те, що функція легень і здатність виконувати фізичні дії пов'язані з когнітивними процесами протягом усього життя. Утручання, спрямовані на фізичну активність, стимулюють функціональний розвиток і покращують результати допомоги дітям з проблемами уваги та поведінки. Водночас сидячий спосіб життя негативно асоціюється з деякими когнітивними наслідками. Фізичні вправи або реабілітаційні програми покращують якість життя та полегшують респіраторні симптоми у дорослих з ХОЗЛ, однак невідомо, чи те саме стосується дітей з БЛД.

Таким чином, БЛД асоціюється з підвищеною захворюваністю і порушеннями розвитку не лише в ранньому дитинстві, а й у шкільному віці, істотно впливаючи на якість життя хворих дітей, їх сімей і суспільства. Однак наскільки перенесена БЛД визначає траєкторії хвороб і здоров'я протягом життя, залишається здебільшого невивченим. Функція легень погіршується протягом життя у всіх здорових людей. Водночас на сьогодні існують свідчення того, що у дорослих з БЛД в анамнезі функція легень не лише не досягає свого вікового максимуму, але й швидше погіршується, визначаючи вищий ризик розвитку ХОЗЛ або навіть смерті. Саме тому профілактика передчасних пологів, особливо профілактика БЛД, є одним з безперечних пріоритетів у сфері охорони здоров'я, що стає все більш актуальним у зв'язку з важливою роллю цього захворювання у патогенезі ХОЗЛ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Besh LV, Tkachenko SK, Matsyura OI. (2011). Remote consequences of bronchopulmonary dysplasia in early-aged children: terminological, diagnostics and treatment problems. *Pediatrics*, Akusherstvo ta Hinekologhiia. 1: 40–3 [Беш ЛВ, Ткаченко СВ, Мацюра ОІ. (2011). Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у дітей раннього віку: термінологічні, діагностичні та терапевтичні проблеми. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 1: 40–3].
- Borysiuk OP, Dobryanskyi DO, Salabay ZV, Detsyk OY, Novikova OV, Dobush OV, et al. (2011). Clinical preconditions for bronchopulmonary dysplasia development in very preterm newborns. *Problemy Klinichnoi Pediatrii*. 4(14): 24–33 [Борисюк ОП, Добрянський ДО, Салабай ЗВ, Децик ОЯ, Новікова ОВ, Добуш ОВ. (2011). Клінічні передумови формування бронхолегеневої дисплазії у глибоконедоношених немовлят. *Проблеми клінічної педіатрії*. 4(14): 24–33].
- Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Yao Q, Das A, Higgins RD; Generic Database and Follow-up Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2011). Identification of extremely premature infants at high risk of rehospitalization. *Pediatrics*. 128(5): e1216–25.
- Anderson PJ, Doyle LW. (2006). Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 30(4): 227–32.
- Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. (2005). Low exhaled nitric oxide in schoolage children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 171(1): 68–72.
- Bhandari A, Panitch H. (2018). An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 42(7): 471–477.
- Bohm B, Katz-Salamon M. (2003). Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 88(2): F101–5.
- Chye JK, Gray PH. (1995). Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study. *J Paediatr Child Health*. 31(2): 105–11.
- DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, Bernbaum J, Gerdes M, Bell EF et al. (2014). Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr*. 164(6): 1303–10.
- Dewey D, Creighton DE, Heath JA, Wilson BN, Anseeuw-Deeks D, Crawford SG et al. (2011). Assessment of developmental coordination disorder in children born with extremely low birth weights. *Dev Neuropsychol*. 36(1): 42–56.
- Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. (2006). Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol*. 41(6): 570–6.
- Edwards J, Berube M, Erlandson K, Haug S, Johnstone H, Meagher M, et al. (2011). Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 32(9): 678–87.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR. (2005). Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 116: 1353–1360.
- Farel AM, Hooper SR, Teplin SW, Henry MM, Kraybill EN. (1998). Very-low-birthweight infants at seven years: an assessment of the health and neurodevelopmental risk conveyed by chronic lung disease. *J Learn Disabil*. 31(2): 118–26.
- Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. (2010). Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 182(2): 237–45.
- Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. (2004). Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 40(3): 114–20.
- Gre'goire MC, Lefebvre F, Glorieux J. (1998). Health and developmental outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 101(5): 856–60.
- Greenough A, Alexander J, Boorman J, Chetcuti PA, Cliff I, Lenney W, et al. (2011). Respiratory morbidity, healthcare utilisation and cost of care at school age related to home oxygen status. *Eur J Pediatr*. 170(8): 969–75.
- Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. (2000). Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992–1995. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 154(7): 725–31.
- Iyengar A, Davis JM. (2015). Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Pharmacology*. 6: 1–7.
- Jobe AH, Bancalari E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 163: 1723–9.
- Jobe AH. (1999). The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 46(6): 641–3.
- Jobe AH. (2006). The new BPD. *NeoReviews*. 7: e531–e8.
- Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. (2013). Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 68(8): 760–6.
- Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, Reichman B; Israel Neonatal Network. (2017). Rehospitalization through childhood and adolescence: association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight. *J Pediatr*. 188: 135–41.e2.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG et al. (2013). An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 188(3): 376–94.
- Landry JS, Tremblay GM, Li PZ, Wong C, Benedetti A, Taivassalo T. (2016). Lung function and bronchial hyperresponsiveness in adults born prematurely: a cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 13(1): 17–24.
- Lodha A, Sauve R, Bhandari V, Tang S, Christianson H, Bhandari A et al. (2014). Need for supplemental oxygen at discharge in infants with bronchopulmonary dysplasia is not associated with worse neurodevelopmental outcomes at 3 years corrected age. *PLoS One*. 9(3): e90843.
- MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Hendson L, et al. (2016). Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*. 71(11): 1012–9.
- Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. (2000). Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol*. 42(1): 53–60.
- Martinez FD. (2016). Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 375: 871–8.
- Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. (2012). Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev*. 88: 509–515.
- Newman JB, Debastos AG, Batton D, Raz S. (2011). Neonatal respiratory dysfunction and neuropsychological performance at the preschool age: a study of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neuropsychology*. 25(5): 666–78.
- O'Shea TM, Goldstein DJ, deRegnier RA, Sheaffer CI, Roberts DD, Dillard RG. (1996). Outcome at 4 to 5 years of age in children recovered from neonatal chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol*. 38(9): 830–9.

35. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR et al. (2015). Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 372(4): 331–40.
36. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. (2003). Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 289(9): 1124–9.
37. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. (2015). Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 167(5): 982–6.e2.
38. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N et al. (2007). Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc. Med.* 161(11): 1082–7.
39. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C et al. (2003). Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics.* 112(5): e359.
40. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. (1997). A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics.* 100(6): 987–93.
41. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. (2008). Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics.* 122(2): e287–93.
42. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. (2004). Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 144(6): 799–803.
43. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC et al. (2014). Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr.* 165(2): 240–9.
44. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 126: 443–456.
45. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. (2015). Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA.* 314(10): 1039–51.
46. Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. (2013). Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 172(9): 1173–80.
47. Vohr BR, Coll CG, Lobato D, Yunis KA, O'Dea C, Oh W. (1991). Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol.* 33(8): 690–7.
48. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. (2000). Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics.* 105(6): 1216–26.
49. Walsh MC, Morris BH, Wraga LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE et al. (2005). Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr.* 146(6): 798–804.
50. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. (2003). Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 23: 451–6.
51. Walter EC, Koepsell TD, Chien JW. (2011). Low birth weight and respiratory hospitalizations in adolescence. *Pediatr Pulmonol.* 46(5): 473–82.
52. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G et al. (2010). The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax.* 65(2): 165–72.

Відомості про авторів:

Добрянський Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Меньшикова Анна Олексіївна — к.мед.н., асистент кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>

Борисюк Олена Петрівна — к.мед.н., асистент кафедри педіатрії №2, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4384-230X>

Стаття надійшла до редакції 01.02.2019 р., прийнята до друку 30.04.2019 р.



ESPNIC Summer School, 2–4 September in Bilbao, Spain

The annual ESPNIC Summer School will happen once again in sunny Bilbao, Spain from 2nd to 4th September. The programme will cover mainly topics in the area of Nutrition, Respiratory Support, and Analgesation.

More information about how to register can be found on the event website
<https://www.symporg-registrations.com/symporg/frontend/reg/thome.csp?pageID=78983&eventID=158>

УДК 618.2:613.842:616-053.31

Т.О. Ванханова

Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури)

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

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):53-59; doi 10.15574/SP.2019.100.53

For citation: Vanhanova T. (2019). Passive smoking during pregnancy and its consequences for newborn children. Current state of problem (literature review). Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 53-59. doi 10.15574/SP.2019.100.53

Проведено огляд літератури, присвяченої патологічним наслідками паління жінки під час вагітності на стан здоров'я її дитини в подальшому. Наведені сучасні дані про розповсюдження тютюнопаління в цілому та серед окремих категорій населення. Описано зв'язок даного шкідливого фактору із низкою патологічних станів дитини, зокрема із недоношеністю, низькою масою тіла дитини при народженні, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, вищим ризиком виникнення синдрому раптової дитячої смерті, вищою частотою захворювань органів дихання у нащадків. Особлива увага приділена опису ролі токсинів тютюнового диму в епігенетичній модифікації процесів метилювання ДНК генів плода, що сприяє глибокому розумінню механізмів впливу паління на стан здоров'я людей.

Ключові слова: тютюнопаління, вагітність, новонароджений, недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку.

Passive smoking during pregnancy and its consequences for newborn children. Current state of problem (literature review)

T. Vanhanova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

This literature review devoted to the pathological consequences of maternal smoking in pregnancy on the children health in the future. Modern data on the distribution of tobacco smoking in general and among certain categories of the population are given. The association of this harmful factor with a number of pathological conditions of the child, in particular prematurity, low birth weight, intrauterine growth restriction, higher risk of sudden childhood death syndrome, and higher incidence of respiratory diseases in descendants is described. Particular attention was paid to describing the role of tobacco smoke toxins in the epigenetic modification of DNA methylation processes of fetal genes, which contributes to a deeper understanding of adverse effects of smoking on people's health.

Key words: tobacco smoking, pregnancy, newborn, prematurity, intrauterine growth restriction.

Пассивное курение во время беременности и его последствия для новорожденных детей. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

Т.А. Ванханова

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

Проведен обзор литературы, посвященной патологическим последствиям курения женщины во время беременности на состояние здоровья ее ребенка в дальнейшем. Приведены современные данные о распространении табакокурения в целом и среди отдельных категорий населения. Описана связь данного вредного фактора с рядом патологических состояний ребенка, в частности с недоношенностью, низкой массой тела при рождении, задержкой внутриутробного развития плода, высоким риском возникновения синдрома внезапной детской смерти, высокой частотой заболеваний органов дыхания у потомков. Особое внимание уделялось описанию роли токсинов табачного дыма в эпигенетической модификации процессов метилирования ДНК генов плода, что способствует более глубокому пониманию механизмов влияния курения на состояние здоровья людей.

Ключевые слова: табакокурение, беременность, новорожденный, недоношенность, задержка внутриутробного развития.

Тютюнопаління є однією із найпоширеніших шкідливих звичок у світі. За даними ВООЗ, у світі нараховується 1,1 більйона курців, 80% з яких проживають в країнах із низьким та середнім рівнем розвитку [48]. Щорічно паління вбиває 7 млн людей, 890 000 з яких є пасивними курцями [47]. За даними 2017 р., в Україні палять 22,8% дорослого населення, з них 41% чоловіків та 9% жінок [1]. Незважаючи на активну просвітницьку роботу, кількість курців у світі не має виразної тенденції до зниження [47,48].

Тютюнопаління являє собою процес вдихання тютюнового диму, що виділяється цигаркою, яка горить, і може проходити активно, тобто людина палять сама, та пасивно, коли вона вдихає дим від паління оточуючих

її людей. У такому разі вдихується суміш складається з диму цигарки, яка горить, суміші газів, що видихається курцем, та сполук, які виділяються від одягу та меблів у приміщенні, де палять. Тютюновий дим містить у своєму складі понад 4000 речовин, не менш ніж 250 з яких завдають шкоди організму, а понад 50 є канцерогенами [19].

Загальновідомим є факт, що пасивне тютюнопаління є одним з найбільш поширених шкідливих факторів для людини. Ще у 2002 р. тютюновий дим було офіційно оголошено канцерогеном, оскільки не існує безпечного рівня навантаження ним [19]. Як і активні, пасивні курці мають вищий ризик виникнення раку легень, бронхіальної астми та інших захворювань дихальних шляхів, патології серцево-

судинної системи. Відомо, що серед пасивних курців, які постійно перебувають у приміщеннях з високою концентрацією тютюнового диму (ресторани, офіси), ризик розвитку раку легень збільшується на 100% [19,41]. За даними 2017 р., в Україні 13,0% усіх дорослих людей зазнавали впливу тютюнового диму вдома. Серед некурців 7,3% пасивно вдихають дим вдома та 10,5% – на робочому місці [1]. За приблизними оцінками ВООЗ (2016), біля 40% дитячого населення пасивно палять внаслідок паління батьків [47].

Дослідниками США у 55% дітей було виявлено підвищену концентрацію в крові головного маркера навантаження тютюновим димом – котиніну [13]. Пасивне паління дітей раннього віку пов'язане із більш частими захворюваннями респіраторної системи, зокрема бронхіальною астмою та ураженням легень, більшою частотою інфекційних захворювань, розладів ШКТ, вищим ризиком синдрому раптової смерті немовляти та затримкою нервово-психічного розвитку [14,31]. Результати ретроспективного дослідження, що включало аналіз 116,084 випадку звертання дітей за невідкладною медичною допомогою, дозволили виявити, що 21,7% дітей під час звернення мали хворобу, яка пов'язана з пасивним палінням [27]. Численними дослідженнями підтверджено факт недооцінки батьками масштабів впливу тютюнового диму на їхніх дітей та наслідків такого впливу. Зокрема, під час глобального опитування дорослих щодо вживання тютюну, проведеного в Україні, частка дорослих, які вважають, що вторинний тютюновий дим призводить до серйозних захворювань у некурців, не змінилася між 2010 і 2017 роками [1]. Однак відсоток таких людей знизився серед тих, кому 15–24 роки (з 87,9% у 2010 р. до 82,8% у 2017 р.), та серед людей з освітою, вищою за середню (з 90,9% у 2010 р. до 87,6% у 2017 р.). Це свідчить про недостатню та неефективну просвітницьку роботу з приводу шкоди пасивного паління для здоров'я самої вагітної та її дітей [5,17,48].

Дитина може піддаватися навантаженню тютюновим димом ще до народження, оскільки токсичні речовини диму, які вдихаються вагітною жінкою, проникають до плода. Незважаючи на масштабну просвітницьку роботу, що проводиться з жінками дітородного віку щодо негативних наслідків паління для їх здоров'я та здоров'я їхніх нащадків, велика кількість вагітних продовжує активно палити

[8,11]. Частка таких жінок в різних країнах варіює у широких межах. Найнижчий відсоток їх – біля 5% – відмічений у Швеції, Австрії та Швейцарії. Середнім вважають показник паління серед вагітних в Нідерландах, Сербії, Хорватії, Туреччині – 15–20%. Найвища кількість вагітних жінок, що палять, виявлена у Греції – біля 40% [40]. Серед жінок Африки та Азії традиційно відмічається низький відсоток тих, що палять під час вагітності [8], тоді як у США та Канаді це приблизно 12% [40]. У середньому, тільки 50% активних курців припиняють паління протягом першого триместру вагітності [31,40]. Причому біля 20% продовжують палити, але кажуть лікарю, що покинули цю шкідливу звичку [31]. Факторами ризику продовження тютюнопаління під час вагітності вважають юний вік вагітної, депресивні стани, проживання з іншим курцем, постійне вживання алкоголю, низький рівень доходів родини та низький рівень освіти [9,11,40].

Пасивне паління вагітних залишається ще більшою проблемою, адже припинення паління членів родини жінки на час її вагітності зустрічається нечасто. За даними масштабного опитування, проведеного у Великій Британії, біля 13,5% вагітних підлягали впливу тютюнового диму [45]. Показник пасивного паління вагітних жінок особливо залежав від соціального статусу, рівня доходів родини та традиції країн. Зокрема опитування, проведене в США, показало, що 40% вагітних афроамериканок із низьким рівнем доходів відчувають на собі вплив тютюнового диму [35]. Тоді як кількість вагітних, що активно палять, в Китаї залишається низькою, хоча пасивне паління там досить поширене, і його впливу зазнають близько 50% вагітних жінок [50].

Негативні ефекти тютюнопаління під час вагітності проявляються підвищенням перинатальної захворюваності новонароджених та вищими перинатальними втратами. Це зумовлено більшою частотою порушень перебігу пологів, недоношеністю, більшою частотою затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода, різноманітних вад розвитку, мертвонароджень, інфекційних захворювань у народжених дітей та підвищення ризику виникнення синдрому раптової дитячої смерті [3,5,14,24,25]. Цікаво, що значне обмеження паління жінки під час вагітності достовірно знижувало частоту народження дитини зі ЗВУР, яка не відрізнялась від такої

у вагітних жінок, що повністю припинили паління [17].

Слід зазначити, що ступінь чутливості плода до материнського паління є генетично обумовленим. Одними з важливих ферментів, що беруть участь у процесах детоксикації від токсинів тютюнового диму, є CYP1A1 та GSTT1. Часті делеції та структурний поліморфізм генів глутатіонтрансферази достовірно підвищують і чутливість плода до паління матері, і розвиток астми у нього в подальшому житті [23,43]. Структурний поліморфізм D398N (rs16969968) $\alpha 5$ нікотинового рецептора пов'язаний із посиленням нікотинової залежності людини, з вищим ризиком виникнення у неї раку легень та народженням дітей із ЗВУР [6]. Надзвичайно цікавими є результати дослідження, у якому було виявлено, що паління бабусі може порушувати розвиток легень внука навіть за умови, що мати не палить, шляхом порушення процесів метилювання [26]. Цей факт підкреслює переваги припинення паління не тільки для наступного, а й для подальших поколінь.

Недоношеність та паління вагітної

Численні дослідження впливу негативних факторів навколишнього середовища на перебіг та виношування вагітності дозволили назвати тютюнопаління одним із факторів ризику передчасного відходження навколоплідних вод [2,3,20,21]. Огляд Cochrane 2013 року [32] відзначив важливу роль припинення паління під час вагітності для профілактики передчасного народження дітей. Глобальний аналіз 20 проспективних досліджень за участю понад 100 000 жінок дозволив виявити, що паління під час вагітності збільшує ризик передчасних пологів на 25% [20]. Метааналіз за участі 1,3 млн жінок показав, що широкомасштабне впровадження політики проти паління на законодавчому рівні дозволило знизити ризик недоношеності на 10% не тільки за рахунок зменшення активного паління вагітної, але й зменшення впливу тютюнового диму на неї внаслідок пасивного паління [17]. Слід зазначити, що в багатьох дослідженнях підкреслюється роль тютюнопаління під час вагітності як фактора ризику переривання на більш ранніх строках, до 28 та 33 тижнів гестації [3,5,20,21].

У 2011–2012 рр. науковцями були проаналізовані дані 13335 дітей 4–6-річного віку та виявлено, що паління батька підвищує ризик передчасного народження дитини, особливо

серед хлопчиків, однак на масу тіла при народженні воно достовірно не впливало [25]. Поєднання таких умов під час вагітності, як проведення ремонтних робіт у будинку, вік вагітної старше 34 років та паління батька, підвищувало ризик передчасного народження дитини вірогідно більше.

Водночас механізми впливу токсинів тютюнового диму на стан навколоплідних оболонок залишаються мало вивченими. Однак існують дані про зв'язок активації каспази 3-індукованого апоптозу та оксидативного стресу в клітинах хоріону у дослідях *in vivo*, що може посилювати імовірність передчасного розриву плідних оболонок у вагітних жінок, які палять [22].

Низька маса тіла дитини при народженні та паління вагітної

Ціла низка досліджень переконливо доводить зв'язок паління під час вагітності з народженням дітей із малою масою тіла [15,23,24,25,45]. Найчастіше такі малюки народжувалися у жінок, що палили у першому та другому триместрі вагітності. Тоді як немовлята, матері яких починали палити тільки наприкінці терміну гестації, не мали достовірних розбіжностей у вазі при народженні з дітьми контрольної групи [15,17]. Цікавим є той факт, що народження дітей з низькою масою тіла достовірно частіше відмічалось серед жінок, які зазнавали впливу тютюнового диму пасивно, а не палили самі, що підтверджує негативний вплив навіть малих доз токсичних речовин, які виділяються під час цього процесу [21].

Дослідження, проведене серед 652 вагітних жінок, довело виразний негативний вплив пасивного паління вагітної на наростання ваги у недоношених дітей та підтвердило, що припинення або значне обмеження ними паління під час вагітності сприяло підвищенню маси тіла їхніх дітей при народженні [17]. Такі ефекти тютюнового диму були пов'язані зі зменшенням активності ендотеліальної NO синтази у кровоносних судинах плода, що сприяло затримці його зростання, яка відображалася у зменшенні наростання ваги, довжини і окружності голови та мала оборотний характер. Також серед причин такого стану можна зазначити вищий пренатальний гіпоксичний стрес плода під впливом нікотину, що підтверджено низькою експериментів [15,24].

Цікаво, що паління під час вагітності виявилось фактором ризику підвищення індексу маси тіла та підвищення ризику ожиріння у дітей старшого віку та дорослих [28].

Отримані дані щодо впливу тютюнового диму під час вагітності на динаміку наростання ваги плоду та дитини, а також її динаміку у дорослому віці, дозволили ще у 2013 р. висунути гіпотезу про так званий «запасливий» фенотип [28]. Вона полягає у тому, що недостатнє надходження поживних речовин та кисню до плода, що спочатку порушує нормальне наростання маси тіла, у подальшому призводить до схильності клітин організму до накопичення енергії. Це пояснюють особливостями гіпоталамічного регулювання метаболічних процесів зі зниженням інсуліну та інсулінорезистентністю у відповідь на голодування, що після нормалізації харчування, у постнатальному періоді, спричиняє метаболічні розлади та ожиріння.

Порушення дихання у дитини та паління вагітної

Важливими наслідками впливу паління під час вагітності на дихальну систему дитини можна вважати вищі частоту та ризик важкого перебігу інфекцій нижніх дихальних шляхів, часті обструктивні бронхіти та бронхіальну астму; порушення показників зовнішнього дихання, зокрема зниження форсованого об'єму видиху та пасивного респіраторного комплаєнсу [29,31,33,44]. Зниження показників функції зовнішнього дихання у дітей, матері яких палили під час вагітності, було виявлено як у тих, що народилися вчасно, так і у недоношених немовлят. Дослідження 8800 школярів дозволило встановити, що ці показники залишалися зниженими у віці дітей 8–12 років [10]. Цікаво, що нижчими були і ОФВ1 та об'єм форсованого видиху у 25–75% чоловіків у віці 21 року, матері яких палили під час вагітності [16].

Численними дослідженнями, зокрема масштабним дослідженням 21000 дітей дошкільного віку, було встановлено, що паління вагітної вірогідно підвищує частоту обструктивних епізодів та астми у дітей раннього та дошкільного віку [29]. Поряд із цим відмічено, що поєднання факторів паління вагітної та низької ваги тіла при народженні достовірно підвищує ризик виникнення бронхіальної астми [7].

Такі порушення можуть бути пов'язані з низкою змін, що чинять складові тютюнового диму на органи дихальної системи. Важливим є вплив нікотину на формування легень під час ембріогенезу, який було широко вивчено у дослідках на тваринах. Так, було описано зниження об'єму легень, кількості альвеол та перегородок, еластичних волокон у зародків пацюків,

яких піддавали впливу тютюнового диму та, окремо, нікотину [37,38,39]. У легенях тварин, яких піддавали впливу нікотину, експресія нікотинових ацетилхолінових рецепторів була значно вищою [38,39]. Нікотин проникав через плаценту та порушував регуляцію гена $\alpha 7nAChR$ у клітинах епітелію дихальних шляхів та фібробластів, збільшуючи продукцію колагену в тканині легень [39].

Експериментальні дослідження [37,38,39,42,49], проведені на пацюках, мишах та мавпах, виявили подібні результати впливу нікотину під час вагітності на стан легеневої тканини нащадків у вигляді потовщення альвеолярної стінки, збільшення кількості колагенових волокон та гладких м'язів дихальних шляхів, зменшення еластину. Такі зміни призводили до подальшого порушення росту легень та функції зовнішнього дихання з бронхіальною гіперреактивністю. Під час цих досліджень було виявлено, що критичним часом для впливу нікотину на розвиток легень є період з кінця псевдогландулярної, протягом каналікулярної та сакулярної стадій і аж до альвеолізації.

Окрім прямої пошкоджуючої дії на бронхолегеневу тканину плода, останнім часом широко вивчається роль токсичних речовин тютюнового диму в епігенетичній модифікації метилювання ДНК та експресії генів [4,46]. Так, сучасні генетичні дослідження дозволили встановити, що тютюн-індукована епігенетична дисрегуляція метилювання ДНК під час вагітності, зокрема націлена на c-Jun N-terminal kinase 2 (JNK2), може в подальшому бути пов'язана з порушенням зовнішньої функції легень у дітей раннього віку [4]. Внесок у розуміння механізмів впливу тютюнового диму зробили й недавні епігенетичні дослідження новонароджених [36], де було наголошено, що 6 з вивчених 15 генів містили CpG-острівці (цитозин-фосфатних залишків-гуанін), метилювання яких змінювалось під впливом тютюнового диму під час вагітності. Серед генів, чия експресія змінювалась, були і ті, що відповідали за виникнення бронхіальної астми, раку легень, вродженого незрощення верхньої щелепи та прихильності до паління у дорослому віці.

Запуск та перебіг запального процесу в бронхолегеневій тканині відрізнявся в осіб, що підлягали впливу тютюнового диму пренатально. Було описано зміни у ході прозапальної відповіді, ранню стимуляцію імунних клітин, підвищення рівня цистеїнілових лейкотриєнів

та наявність ознак оксидативного стресу у осіб, що зазнавали впливу даного шкідливого фактору внутрішньоутробно [34]. Такі ефекти диму виявлено, зокрема, у вигляді підвищення експресії генів аргінази I та II макрофагами й епітеліоцитами нижніх дихальних шляхів, що сприяло підвищенню алергічних реакцій, імовірно, за рахунок порушення біодоступності аргініну, пригнічення формування оксиду азоту, що може провокувати розвиток гіперреактивності бронхів та пошкодження епітеліальних клітин [18]. Помічена у дослідях збільшена продукція орнітину та проліну в бронхолегеневій тканині порушує як процеси клітинної проліферації, так і синтезу та відкладення колагену *in situ*, сприяючи ремоделюванню дихальних шляхів при астмі [18,26].

У тварин, яких піддавали впливу тютюнового диму пренатально, було також виявлено посилену активацію Th2-асоційованого запалення зі збільшеними рівнями інтерлейкінів 4 та 13, а також з метаплазією келихоподібних клітин дихального епітелію [12].

Наведені дані допомагають пояснити вищу вірогідність запальних захворювань бронхів та легень у дітей, що перебували під впливом тютюнового диму внутрішньоутробно. Цікавим є подальше дослідження функціонування імунної системи у них, зокрема шляхи епігенетичної модифікації метилювання генів плода, пов'язаних з ініціацією та перебігом запалення, регулювання ділення клітини та запуском онкопроцесів.

Профілактика паління під час вагітності

Припинення паління, навіть на період вагітності, є нелегкою задачею для жінки. Так, щонайменше 12% вагітних жінок США, які палять, не можуть покинути цієї звички на час вагітності, чим піддають впливу тютюнового диму понад 450000 дітей щороку [5]. Це не дивно, адже люди з певним генотипом мають вірогідно вищий ризик високої залежності від нікотину. Зважаючи на цей факт, у ряді досліджень вивчали шляхи зменшення негативного впливу пасивного паління на дитину у таких жінок під час вагітності. Так, у масштабному

дослідженні було виявлено множинні позитивні ефекти на дихальну систему дітей раннього віку, чий матері палили під час вагітності, однак приймали 500 мг вітаміну С щодня [2,30]. У них визначали достовірно кращі показники зовнішньої функції легень у віці трьох місяців, рідше виникнення візину протягом першого року життя та кращі показники форсованого об'єму видиху у віці 12 місяців.

Позитивний ефект від припинення паління на стан дихальної системи дитини виявився залежним і від генотипу матері за геном $\alpha 5$ nAChR рецептора (rs16969968) і був менш вираженим у випадку його структурного поліморфізму [6].

Масштабне дослідження ефективності вживання вітамінів С та Е вагітними, що продовжували палити, виявило зменшення ризику передчасного народження у таких жінок та менший ризик передчасного відшарування плаценти у них [2].

Висновки

Тютюнопаління вагітної жінки пов'язане із низкою негативних ефектів на стан здоров'я народженої нею дитини. Серед патологічних станів, ризик яких вірогідно підвищується у разі паління під час вагітності, можна зазначити раннє родорозрішення, низьку масу тіла дитини при народженні, ЗВУР, вищий ризик виникнення синдрому раптової дитячої смерті, більш часті захворювання органів дихання та поведінкові розлади у дітей в подальшому житті. Останнім часом широко вивчається роль токсичних речовин тютюнового диму у процесах епігенетичної модифікації метилювання ДНК та експресії генів, що може сприяти більш глибокому розумінню механізмів негативного впливу диму на органи і системи плода.

Значна поширеність активного та пасивного тютюнопаління серед вагітних жінок в усьому світі потребує проведення більш активної просвітницької роботи з метою роз'яснення шкідливих наслідків цієї звички для формування здоров'я майбутніх поколінь.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Global Adult Tobacco Survey — GATS. (2017). Київ: 240 [Глобальне опитування дорослих щодо вживання тютюну. (2017). Київ: 240].
- Abramovici A, Gandle RE, Clifton RG et al. (2015, Dec). Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG*. 122(13): 1740-7.
- Ashford KB, Hahn E, Hall L, Rayens MK, Noland M, Ferguson JE. (2010). The effects of prenatal secondhand smoke exposure on preterm birth and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 39: 525—535.
- Bauer T, Trump S, Ishaque N. (2016, Mar 24). Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Mol Syst Biol*. 12(3): 861.
- Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. (2014, May 3). Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta analysis. *Lancet*. 383(9928): 1549—60.
- Bierut LJ. (2010, Jan). Review. Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15-q24—25. *Trends Pharmacol Sci*. 31(1): 46—51.
- Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, Lundback B, Ronmark E. (2011, Apr). A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren. *Pediatrics*. 127(4): e905—12.
- Caleyachetty R, Tait CA, Kengne AP et al. (2014, Sep). Tobacco use in pregnant women: analysis of data from Demographic and Health Surveys from 54 low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 2(9): e513-e520.
- Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S et al. (2017, Feb 14). Review Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD001055.
- Cunningham J, Dockery DW, Speizer FE. (1994, Jun 15). Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. *Am J Epidemiol*. 139(12): 1139—52.
- Filion KB, Abenham HA, Mottillo S et al. (2011, Nov). The effect of smoking cessation counselling in pregnant women: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 118(12): 1422—8.
- Fu XW, Wood K, Spindel ER. (2011, Feb). Prenatal nicotine exposure increases GABA signaling and mucin expression in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 44(2): 222—9.
- Gavarkovs AG, Risica PM, Parker DR, Jennings E, Mello J, Phipps M. (2018). Self-Reported Environmental Tobacco Smoke Exposure and Avoidance Compared with Cotinine Confirmed Tobacco Smoke Exposure among Pregnant Women and Their Infants. *Int J Environ Res Public Health*. 15(5): 871.
- Hafen G, Trachsel D. (2010). Tabagisme et tabagisme passif durant l'enfance *Acta Paediatr*. 21;4.
- Hawsawi A, Bryant L, Goodfellow L. (2015, Jan). Association between exposure to secondhand smoke during pregnancy and low birthweight: a narrative review. *Respir Care*. 60(1): 135—40.
- Hayatbakhsh M, Sadasivam S, Mamun A, Najman J, Williams G, O'Callaghan M. (2009, Sep). Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax*. 64(9): 810—4.
- Hayes C, Kearney M, O'Carroll H et al. (2016, Oct 29). Patterns of Smoking Behaviour in Low-Income Pregnant Women: A Cohort Study of Differential Effects on Infant Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health*. 13(11).
- Herberth G, Bauer M, Gasch M et al. (2014). Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*. 133: 543—550.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. (2004). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 83: 1—1438.
- Ion R, Bernal AL. (2015, Aug). Review. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci*. 22(8): 918—26.
- Jaddoe WW, Troe EJ, Hofman A et al. (2008, Mar). Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 22(2): 162—71
- Kawashima A, Koide K, Ventura W et al. (2014). Effects of maternal smoking on the placental expression of genes related to angiogenesis and apoptosis during the first trimester. *PLoS One*. 9(8): e106140.
- Leermakers ET, Taal HR, Bakker R et al. (2012). A common genetic variant at 15q25 modifies the associations of maternal smoking during pregnancy with fetal growth: the generation R study. *PLoS One*. 7(4): e34584.
- Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. (2011). Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: A meta-analysis. *Pediatrics*. 127: 734—741.
- Liu W, Huang C, Cai J et al. (2018, Feb 15). Household environmental exposures during gestation and birth outcomes: A cross-sectional study in Shanghai, China. *Sci Total Environ*. 615: 1110—1118.
- Li YF, Gilliland FD, Berhane K et al. (2000, Dec). Effects of in utero and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 162(6): 2097—104.
- Lustre BL, Dixon CA, Merianos AL et al. (2016). Assessment of tobacco smoke exposure in the pediatric emergency department. *Prev Med*. 85: 42—46.
- Magnus MC, Tapia G, Olsen SF et al. (2018, Nov). Parental Smoking and Risk of Childhood-onset Type 1 Diabetes. *Epidemiology*. 29(6): 848—856.
- Martinez FD. (2009, May 1). Review The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc*. 6(3): 272—7.
- McEvoy CT, Milner KF, Scherman AJ et al. (2017, Jul). Vitamin C to Decrease the Effects of Smoking in Pregnancy on Infant Lung Function (VCSIP): Rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin C supplementation in pregnancy for the primary prevention of effects of in utero tobacco smoke exposure on infant lung function and respiratory health *Contemp Clin Trials*. 58: 66—77.
- McEvoy CT, Spindel ER. (2017, Jan). Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*. 21: 27—33.
- Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. (2018, Nov 14). Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 11: CD012505.
- Neuman A, Hohmann C, Orsini N et al. (2012, Nov 15). Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 186(10): 1037—43.
- Peters JL, Boynton-Jarrett R, Sandel M. (2013, Apr). Prenatal environmental factors influencing IgE levels, atopy and early asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 13(2): 187—92.
- Rauh VA, Whyatt RM, Garfinkel R et al. (2017, Jan). A tailored video intervention to reduce smoking and environmental tobacco exposure during and after pregnancy: Rationale, design and methods of Baby's Breath. *Contemp Clin Trials*. 52: 1—9.
- Rotroff DM, Joubert BR, Marvel SW et al. (2016, Nov 25). Maternal smoking impacts key biological pathways in newborns through epigenetic modification in Utero. *BMC Genomics*. 17(1): 976.
- Sandberg KL, Pinkerton KE, Poole SD, Minton PA, Sundell HW. (2011, Apr 30). Fetal nicotine exposure increases airway responsiveness and alters airway wall composition in young lambs. *Respir Physiol Neurobiol*. 176(1—2): 57—67.
- Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, Lindstrom J, Spindel ER (1999, Mar). Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest*. 103(5): 637—47.
- Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, Spindel ER. (2004, Jun). Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. *Eur Respir J*. 23(6): 906—15.

40. Smedberg J, Lupattelli A, Mardby AC, Nordeng H. (2014, Jun 25). Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14: 213.
41. Stayner L et al. (2007). Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*. 97: 545–551.
42. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S Review. (2013, Nov). Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med*. 1(9): 728–42.
43. Tyrrell J, Huikari V, Christie JT et al. (2012). Genetic variation in the 15q25 nicotinic acetylcholine receptor gene cluster (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) interacts with maternal self-reported smoking status during pregnancy to influence birth weight. *Hum Mol Genet*. 21: 5344–5358.
44. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E et al. (2016). The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J*. 48: 115–124.
45. Ward C, Lewis S, Coleman T. (2007, May 16). Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health*. 7: 81.
46. Wenten M, Li YF, Lin PC, Gauderman WJ, Berhane K, Avol E, Gilliland FD. (2009, May). In utero smoke exposure, glutathione S-transferase P1 haplotypes, and respiratory illness-related absence among schoolchildren. *Pediatrics*. 123(5): 1344–51.
47. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: Second-hand smoke Geneva: World Health Organization. 2016. (cited 2016 June 30).
48. World Health Organisation. Tobacco Atlas 10. Accessed on: 01.03.2017. Available from: URL:<http://www.who.int/tobacco/en/atlas/10.pdf>.
49. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER. (2012, May). Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through $\alpha 7$ nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 46(5): 695–702.
50. Zhang L, Hsia J, Tu X, Xia Y, Zhang L, Bi Z, Liu H, Li X, Stanton B. (2015, Mar 19). Exposure to secondhand tobacco smoke and interventions among pregnant women in China: a systematic review. *Prev Chronic Dis*. 12: E35.

Відомості про автора:

Ванханова Тетяна Олександрівна — к. мед. н., асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Стаття надійшла до редакції 29.01.2019 р., прийнята до друку 10.05.2019 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

UDK 616.97#616.853.9“177”

T. Stetsenko¹, O. Savchenko², N. Salan², I. Holovatyuk²

Huntington's chorea in a child. The first description of the disease in Ukraine. Proper observation

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):60-65; doi 10.15574/SP.2019.100.60

For citation: Stetsenko T, Savchenko O, Salan N, Holovatyuk I. (2019). Huntington's chorea in a child. The first description of the disease in Ukraine. Proper observation. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 60-65. doi 10.15574/SP.2019.100.60

Huntington's disease (HD, ICD-10 — G-10, ICD-11 — 8A01.10) — is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by motor disorders (chorea in adults and akinetic-rigid syndrome in children), mental disorders and dementia with progressive course and mortality of 100%.

Aim of research. To present a unique case of Huntington's chorea diagnosed in a child at the age of 4 in the third generation in the family. This case is described for the first time in Ukraine.

Results of research. Girl at the age of 4 years and 7 months who has been admitted to the NCSH «OKHMATDYT» with complaints about linguistic and psychic skills loss, ambulation disorder, and periodic falls from her standing height, episodes of urinary incontinence and attacks. Child was born healthy. Mental development was appropriate with age. The first symptoms appeared at the age of 1 year while walking. Initially, a slight spastic lower paraparesis (walking on toes) was diagnosed. With time a spastic-dyskinetic walking appeared, worse to the left. From the age of 4, the regress of psychic functions began (The interest in fairy tales disappeared. The child became inattentive, ceased to maintain herself, memory decreased). Furthermore regress of speech began with the formation of extrapyramidal dysarthria and the poverty of speech. At the same time, the ambulation worsened, generalized epileptic seizures appeared. It is necessary to emphasize the fact that the family anamnesis is burdened on the father's line. Her father, grandfather, great-grandmother on the father's line had HD. Across pregnancy, testing of an amniotic fluid was conducted. 120 CAG repeats were detected. During the examination of the child the disruption of communication was determined (the girl performs some simple commands), dysphasia, extrapyramidal dysarthria (pronounces some obscure words, no phrasal language). In the neurological status there is pseudobulbar syndrome (hypersalivation), deviation of the tongue to the right. The gait is spastic-dystonic, worse to the left. Change in muscle tone by plastic type in arms and legs, more to the left; hyperkinesia in the fingers (athetosis), dystonia in the feet and feet clonus. On the MRI there was a moderately expressed diffuse decrease in the volume of parenchyma of both cerebellar hemispheres, the deepening and expansion of the cerebellar grooves, some thinning of the cerebellar stalks. Also there are no cerebellar tonsils, wide Magendie's foramen, and a moderately enlarged cisterna magna. It is interesting to note that the MRI of cerebral hemispheres, basal ganglia is without pathological changes. The electroencephalogram revealed generalized high-amplitude spike-wave epileptic activity during the entire recording. At the age of 4 years, the molecular genetic analysis was re-conducted; the number of CAG repeats was 130. For the treatment of epilepsy, the girl received antiepileptic drugs (valproates, lamotrigine) at maximum doses with minimal effect.

Conclusions. 1. Huntington's chorea is a severe autosomal dominant neurodegenerative disease with 100% mortality. 2. Genetic imprinting is characteristic for the disease. It is dependence of a form and severity of the disease onset from the parent source of the mutant chromosome. 3. At an early age and in youth the akinetic-rigid syndrome is prevalent. 4. Under 10 years of age, the disease may occur with epileptic seizures, so it is necessary to collect family anamnesis not only for epilepsy, but also for the progressive neurological and psychiatric diseases, including adults. 5. With the signs of progressing neurodegenerative disease in a child, it should not be rejected that there is the possibility of the Huntington's chorea diagnosis. Such families should be referred for medical genetic counseling.

Key words: children, neurodegeneration diseases, epilepsy, chorea.

Хорея Гентингтона у дитини. Перше описання хвороби у дитини в Україні. Власне спостереження

*Т.І. Стеценко¹, О.І. Савченко², Н.З. Салан², І.В. Головатюк²*¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Хвороба Гентингтона (ХГ, МКХ-10 — G-10, МКХ-11 — 8A01.10) — аутосомно-домінантне нейродегенеративне захворювання, яке характеризується руховими порушеннями (хорея у дорослих та акінетико-ригідний синдром у дітей), психічними розладами та деменцією з прогресуючим перебігом і летальністю 100%.

Мета: представити унікальний випадок діагностованого захворювання хореї Гентингтона у дитини віком 4 років у третьому поколінні в родині. Даний випадок описується в Україні вперше.

Результати. Наводимо власний досвід спостереження та лікування дівчинки 4 років 7 місяців, яка госпіталізована в НДСЛ «ОХМАТДИТ» зі скаргами на втрату мовних і психічних навичок, порушення ходи та наявність нападів. З 4-річного віку почався регрес психічних функцій (пропав інтерес до казок, стала неухважною, погіршилася пам'ять, перестала себе обслуговувати) і мовлення з формуванням екстрапірамідної дизартрії та збіднінням мовленнєвого запасу. В цей же час погіршилася хода, з'явилися генералізовані епілептичні напади. Необхідно акцентувати увагу тому те, що сімейний анамнез обтяжений по лінії батька — у батька, дідуся, прабабці по батьковій лінії хорея Гентингтона. При огляді у дитини було виявлено порушення комунікації, дисфазію, екстрапірамідну дизартрію, псевдобульбарний синдром. Хода спастико-дистонічна, гірше зліва. Зміна м'язового тону по пластичному типу в руках і ногах, більше зліва; гіперкінези в пальцях рук (атетоз), дистонія в стопах, клонуси стоп. На МРТ відмічалось помірно виражене дифузне зменшення об'єму паренхіми обох півкуль мозочка, заглиблення та розширення борозн мозочка, деяке стоншення мозочкових ніжок; також відсутні мигдалики мозочка, широкий отвір Мажанді та помірно збільшена в об'ємі велика цистерна. На електроенцефалограмі було виявлено генералізовану високоамплітудну пік-хвильову епілептичну активність під час всього запису. У віці 4 років був повторно проведений молекулярно-генетичний аналіз, кількість ЦАГ — повторів становила 130 та був підтверджений діагноз хвороби Гентингтона.

Висновки. 1. Для хвороби характерний генетичний імпринтинг — залежність форми і важкості проявів захворювання від батьківського джерела мутантної хромосоми. 2. У дитячому та юнацькому віці домінує акінетико-ригідний синдром. 3. У дитячому віці (до 10 років) хвороба може дебютувати епілептичними нападами, тому необхідно збирати сімейний анамнез не лише щодо епілепсії, але й на предмет прогресуючих неврологічних та психіатричних захворювань. В тому числі у дорослих. 4. При ознаках прогресуючого нейродегенеративного захворювання у дитини не слід відкидати можливість діагнозу хореї Гентингтона, потрібно скеровувати такі сім'ї на медико-генетичне консультування.

Ключові слова: діти, нейродегенеративні хвороби, епілепсія, хорея.

Болезнь Гентингтона у ребенка. Первое описание заболевания у ребенка в Украине. Собственное наблюдение

Т.І. Стеценко¹, О.І. Савченко², Н.З. Салан², І.В. Головатюк²

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

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

Болезнь Гентингтона (ХГ, МКХ-10 — G-10, МКХ-11 — 8A01.10) — аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется двигательными нарушениями (хорея у взрослых и акинетико-ригидный синдром у детей), психическими расстройствами и деменцией с прогрессирующим течением и летальностью 100%.

Цель: представить уникальный случай диагностированного заболевания хореи Гентингтона у ребенка в возрасте 4 лет в третьем поколении в семье. В Украине данный случай описывается впервые.

Результаты: Представляем собственный опыт наблюдения и лечения девочки 4 лет 7 месяцев, которая поступила в НДСБ «ОХМАТДЕТ» с жалобами на потерю разговорных и психических навыков, нарушение походки и наличие приступов. С 4-летнего возраста начался регресс психических функций (пропал интерес к сказкам, стала невнимательной, ухудшилась память, перестала себе обслуживать) и речи с формированием экстрапирамидной дизартрии и обеднением словарного запаса. В это же время ухудшилась походка, появились генерализованные эпилептические приступы. Необходимо акцентировать внимание на том, что семейный анамнез отягощен по линии отца — у отца, деда, прабабушки по отцовской линии хорея Гентингтона. При осмотре у ребенка были выявлены нарушения коммуникации, дисфазия, экстрапирамидная дизартрия, псевдобульбарный синдром; походка — спастико-дистоническая, хуже слева; изменение мышечного тонуса по пластическому типу в руках и ногах, больше слева; гиперкинезы в пальцах рук (теттоз), дистония в стопах, клонусы стоп. На МРТ отмечались умеренно выраженные диффузное уменьшение объема паренхимы обоих полушарий мозжечка, углубленная и расширенная борозда мозжечка, некоторое утончение мозжечковых ножек; также отсутствовали миндалины мозжечка, широкое отверстие Мажанди и умеренно увеличенная в объеме большая цистерна. На электроэнцефалограмме была выявлена генерализованная высокоамплитудная пик-волновая эпилептическая активность во время всей записи. В возрасте 4 лет был повторно проведен молекулярно-генетический анализ, количество ЦАГ-повторов составило 130 и был подтвержден диагноз болезни Гентингтона.

Выводы. 1. Для болезни характерен генетический импринтинг — зависимость формы и тяжести проявлений заболевания от отцовского источника мутантной хромосомы. 2. В детском и юношеском возрасте доминирует акинетико-ригидный синдром. 3. В детском возрасте (до 10 лет) болезнь может дебютировать эпилептическими приступами, поэтому необходимо собирать семейный анамнез не только по эпилепсии, но и относительно неврологических и психиатрических заболеваний, в том числе у взрослых. 4. При признаках прогрессирующего нейродегенеративного заболевания у ребенка не следует отбрасывать возможность диагноза хореи Гентингтона нужно направлять такие семьи на медико-генетическое консультирование.

Ключевые слова: дети, нейродегенеративные болезни, эпилепсия, хорея.

Huntington's disease (HD, ICD-10 — G-10, ICD-11 — 8A01.10) — is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by motor disorders (chorea in adults and akinetic-rigid syndrome in children), mental disorders and dementia with progressive course and mortality of 100%.

The disease was described for the first time by the American physician George Huntington in 1872. The basis of the pathogenesis is an increase in the number of triplet repeats of cytosine-adenine-guanine (CAG) in the IT215 gene on the chromosomal segment 4p16.3, that encode huntingtin protein, the exact function of which remains unknown. In its first exon, the gene has a tandem sequence of CAG repeats, the number of which is normally from 6 to 20.

The essence of mutation in the Huntington's chorea is the expansion of intragenic tandem trinucleotide repeats, the number of which in patients is increased to 36–180. The prevalence rate of HD in the adult population is about 10: 10 000, while in Western Europe the rate ranges from 3 to 7 cases per 100 000, and in North America — from 5 to 10 per 100 000 [8,9]. Among the children's population there are no statistical data due to the rarity of cases. Onset of HD is usually observed at the age of 35–40 years. Approximately in 10% of cases the disease occurs prior to 20 years old [1]. The division into juvenile form

(onset at the age of 10–20 years) and the children's form (onset from 3 to 9 years) is generally accepted. The children's form is not more than 5% of all cases of HD and usually occurs in cases when the patients are the father and grandfather of the proband (the phenomenon of anticipation in the male line) [1, 9]. Over the last 5 years, 6 cases of Huntington's disease have been described in the literature with the onset prior to 20 years old.

All patients were males at the age of 4 to 17 years. They had a number of CAG repeats from 49 to 169, which correlated with the age of the onset and the severity of the disease — the greater the number of repeats, the earlier the disease began and had more severe course [3,5–7,10,11]. For all forms, a triad of signs is characteristic: motor disorders, mental disorders and progressive dementia. The disease begins with motor or mental disorders; signs of dementia develop as the pathology progresses.

A distinctive feature of the clinical picture of HD with the onset prior to 20 years is the beginning of disease with akinetic-rigid set of symptoms. There is slowness and constrained movements, a masked facies, shuffling gait. Dystonic muscular tone with tendency to increase by plastic type; tendon reflexes are not changed or slightly brisk. The static tremor is often characterized by a frequency of 4–5 per second. Often there are cerebellar symptoms: ataxia, kinetic tremor, nystagmus, asynergia, syllabic speech. At the onset of HD in

childhood hyperactivity and emotional lability are noted; negativism is increasing; there are difficulties in studying. In future there is an arrest of mental development with the subsequent loss of mental skills.

A separate issue for discussing HD with the onset prior to 10 years old is the frequent development of epilepsy [2]. Epileptic seizures are detected in 30–50% of patients with the onset of disease prior to 10 years old and only in 2% of patients in classical form [9]. Epilepsy occurs, on average, two years after the first symptoms appear: motor, cognitive or mental disorders. The following types of seizures are characteristic: myoclonic and myoclonic-astatic, atypical absences, generalized clonic-tonic seizures. On EEG characteristic epileptiform pathognomonic phenomena are not recorded. Spike/polyspike wave activity or long spike-wave discharges with the frequency of about 3 Hz with bifrontal predominance (EEG-pattern of atypical absences) are recorded and positive effect of photostimulation (Fig. 1–3).

In neuroimaging, a typical picture is determined: on the brain MRI, the atrophy of the head of the caudate nucleus, striatum, cerebral cortex with ventriculomegaly in the form of «butterfly wings» is diagnosed (Fig. 4).

The exact diagnosis is established according to modern methods – the molecular genetic analysis with the determination of the number of CAG repeats.

Depending on the number of CAG repeats, there is a subsequent gradation of the possible development of a disease:

- ≤ 26 repeats – normal alleles;
- 27–35 repeats – transitional alleles. The disease doesn't develop in an individual with such number of repeats, but there is a risk of transferring their allele with an abnormally increased number of repeats to their children. The risk of the disease developing is 6–10%;
- 36–39 repeats – alleles with variable penetrance;
- ≥ 40 repeats – full penetrance. These alleles are associated with the development of the Huntington's chorea.

There is a direct correlation between the number of repeats and the degree of phenotypic manifestation of the disease and the inverse correlation with the age of the manifestation. For the Huntington's chorea, the phenomenon of anticipation is characteristic – increasing the severity of the disease and reducing the age at which it occurs in subsequent generations. The reason is the accumulation of CAG repeats when inherited. In this case, an increase in their number is observed more often with transferring of the mutant gene from the father. This phenomenon is called genetic imprinting. Huntington's Disease is differentiated with other neurodegenerative diseases that manifest with the seizure and akine-

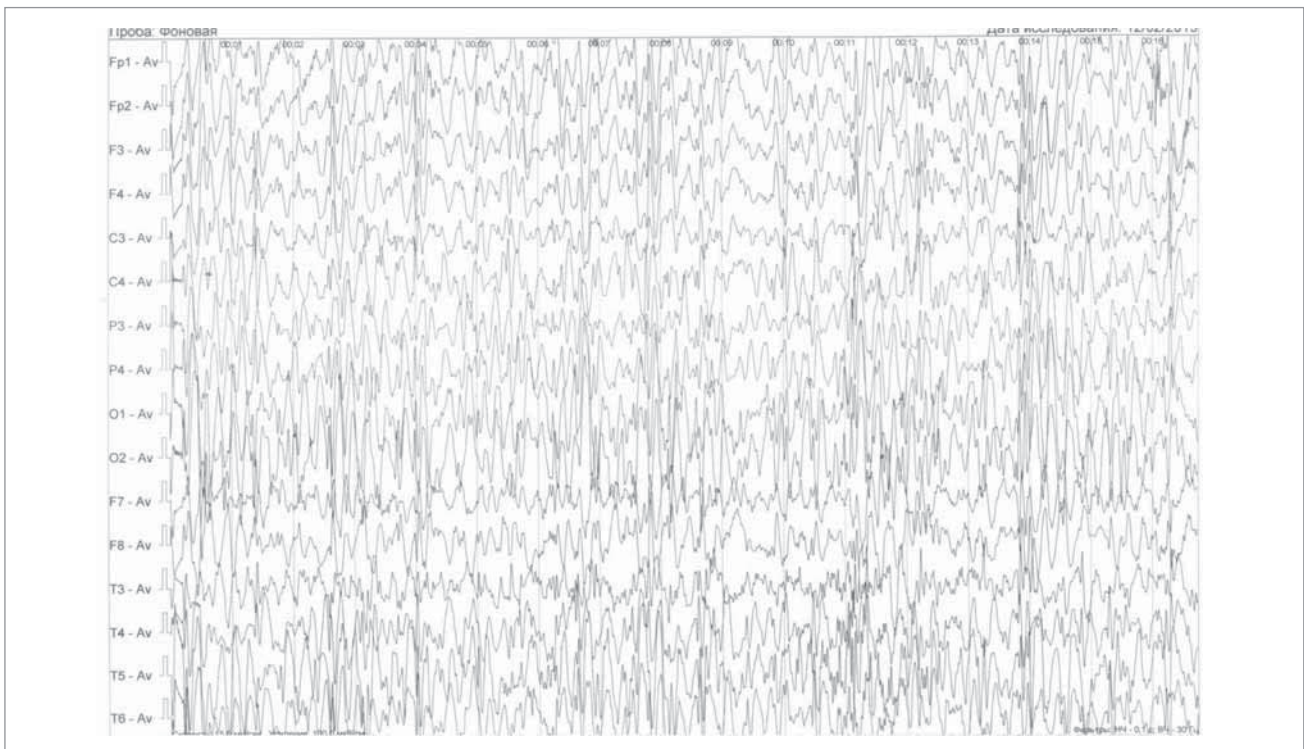


Fig.1. EEG of patient. Spike/polyspike wave activity or long spike-wave discharges with the frequency of about 3 Hz with bifrontal predominance (EEG-pattern of atypical absences) (amplitude 100mkV/sm)

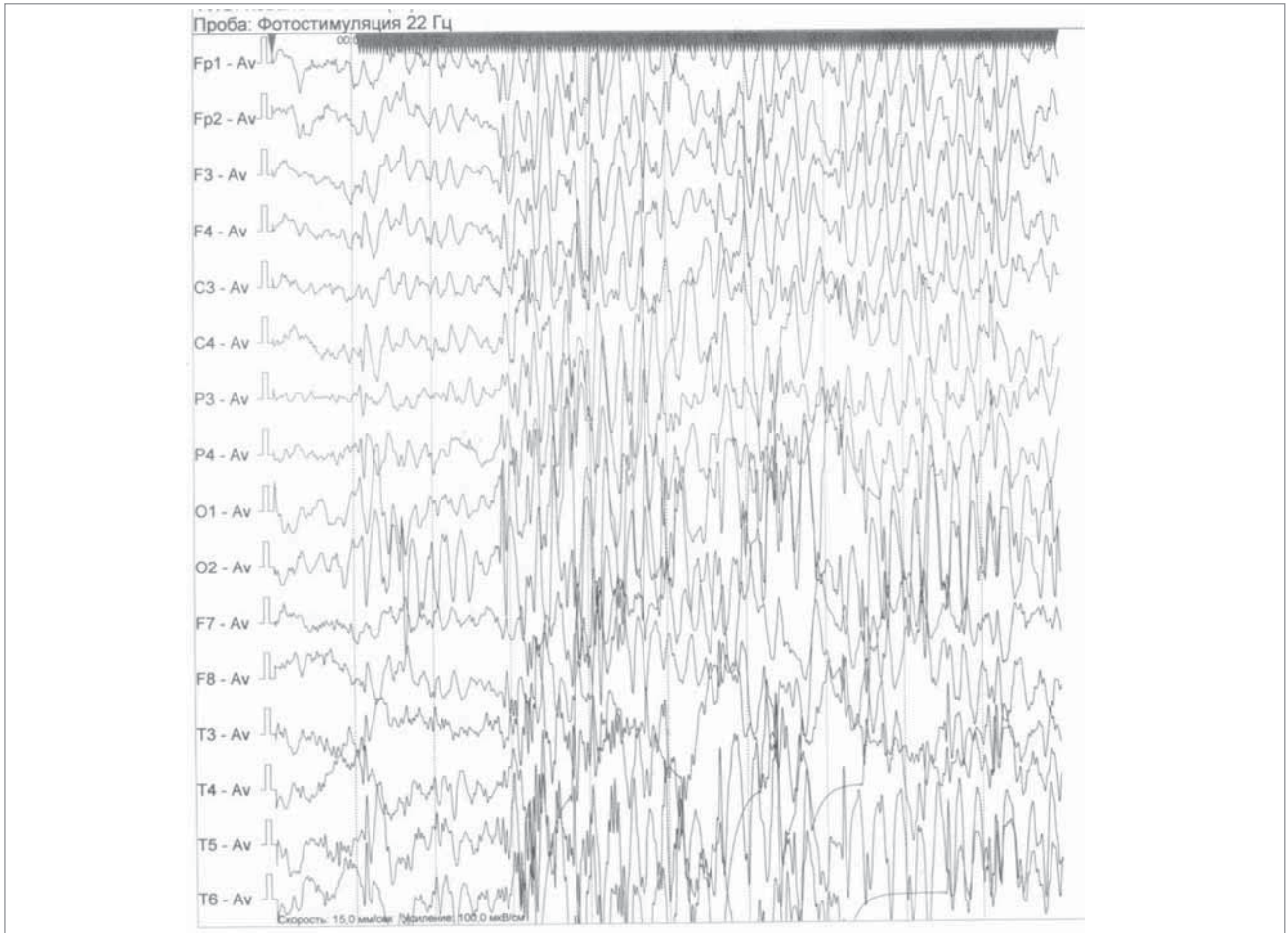


Fig. 2. EEG result of photostimulation (amplitude 100mkV/sm)

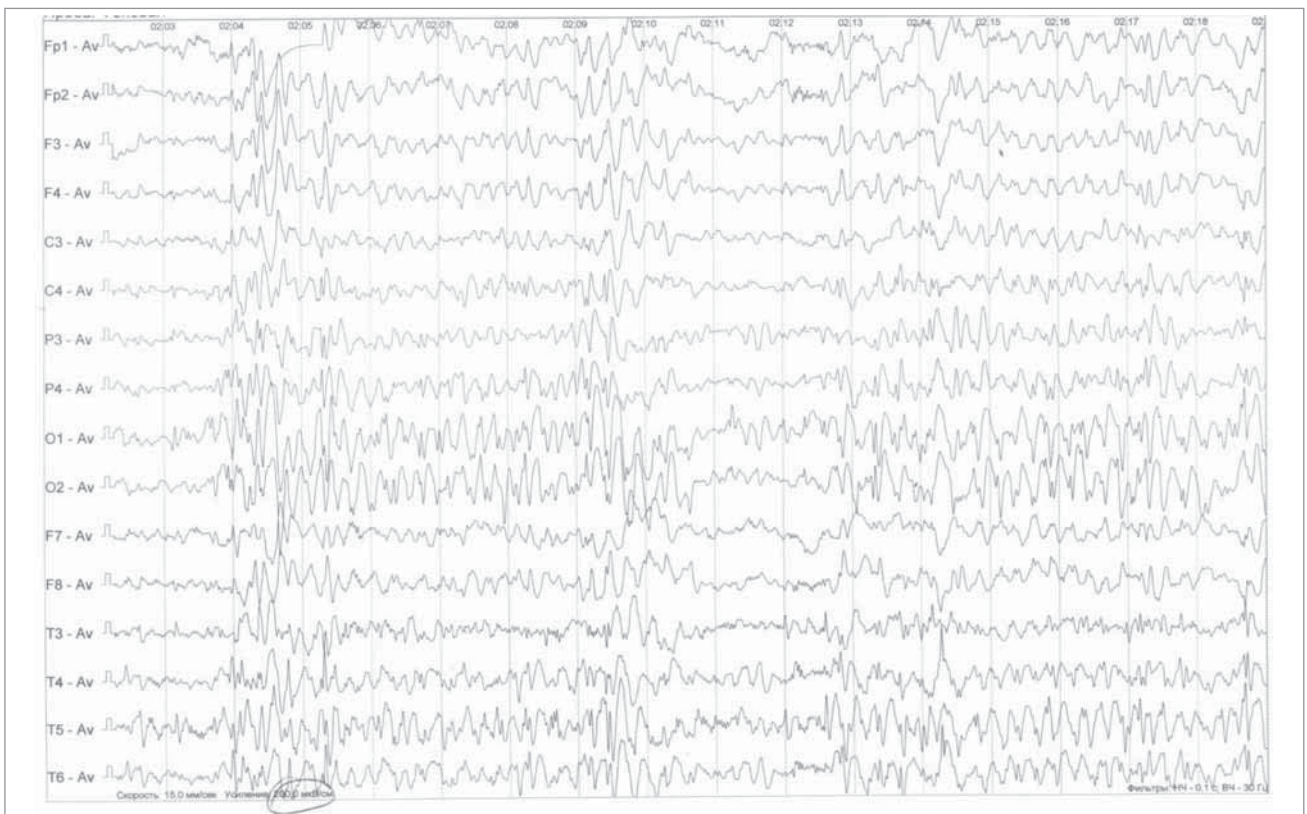


Fig. 3. EEG polyspike wave activity or long spike-wave discharges. (amplitude 200 mkV/sm)

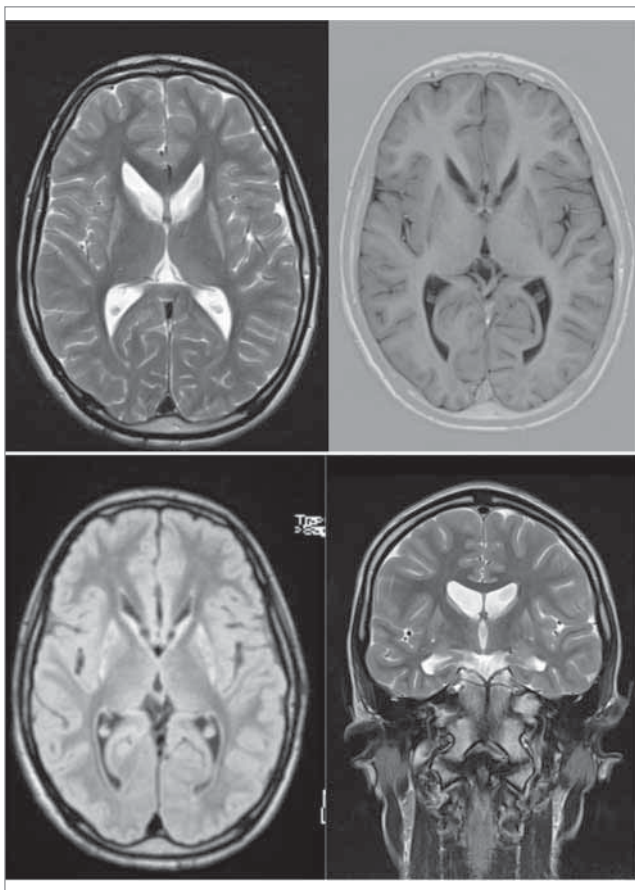


Fig. 4. On the brain MRI, the atrophy of the head of the caudate nucleus, striatum, cerebral cortex with ventriculomegaly in the form of «butterfly wings» is diagnosed

tic-rigid syndrome (diseases with iron accumulation, neuronal ceroid lipofuscinosis).

HD therapy is exclusively symptomatic. Treatment is aimed primarily at reducing the manifestations of rigid syndrome in children, as well as mitigating mental disorders. Unfortunately, there is not enough literature on the management of epilepsy in children with HD, therefore, a recommendation is made for the use of antiepileptic drugs with a broad mechanism of action (valproates, lamotrigine, TPM, levetiracetam). The duration of the disease varies, but on average it is 15 years in the classical form, about 10 years in the juvenile form and 4–6 years in the children form. Mortality is 100% [7].

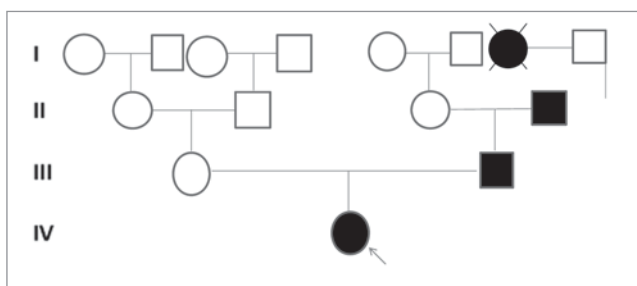


Fig. 5. Genealogical tree of patient

Aim of research: to present a unique case of Huntington's chorea diagnosed in a child at the age of 4 in the third generation in the family. This case is described for the first time in Ukraine.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution.

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

Results of research

We present our own experience of observation and treatment of a girl at the age of 4 years and 7 months who has been admitted to the NCSH «OKHMATDYT» with complaints about linguistic and psychic skills loss, ambulation disorder, and periodic falls from her standing height, episodes of urinary incontinence and attacks. From the anamnesis it is known that the child was born from the first pregnancy, which ran on the background of toxicosis. It was the 1st natural delivery at term of 40 weeks. The weight of a child was 3 kg, height – 53 cm. Mental development was appropriate with age. The first symptoms appeared at the age of 1 year while walking. The child walked on the toes with uncertainty. Due to these symptoms there were some courses of rehabilitation. Initially, a slight spastic lower paraparesis (walking on toes) was diagnosed. With time a spastic-dyskinetic walking appeared, worse to the left. From the age of 4, the regress of psychic functions began (The interest in fairy tales disappeared. The child became inattentive, ceased to maintain herself, memory decreased). Furthermore regress of speech began with the formation of extrapyramidal dysarthria and the poverty of speech. At the same time, the ambulation worsened, generalized epileptic seizures appeared.

It is necessary to emphasize the fact that the family anamnesis is burdened on the father's line. Her father, grandfather, great-grandmother on the father's line had HD (Fig. 5). Despite the fact that the father has 180 CAG repeats and HD manifests in the III generation, there are slight motor disorders and no mental changes in the clinical picture. Across pregnancy, testing of an amniotic fluid was conducted. 120 CAG repeats were detected, that means, the mother knew her daughter's diagnosis before her birth.

During the examination of the child the disruption of communication was determined (the girl performs some simple commands), dysphasia, extrapyramidal dysarthria (pronounces some obs-

cure words, no phrasal language). In the neurological status there is pseudobulbar syndrome (hypersalivation), deviation of the tongue to the right. The gait is spastic-dystonic, worse to the left. Change in muscle tone by plastic type in arms and legs, more to the left; hyperkinesia in the fingers (athetosis), dystonia in the feet and feet clonus. On the MRI there was a moderately expressed diffuse decrease in the volume of parenchyma of both cerebellar hemispheres, the deepening and expansion of the cerebellar grooves, some thinning of the cerebellar stalks. Also there are no cerebellar tonsils, wide Magendie's foramen, and a moderately enlarged cisterna magna. It is interesting to note that the MRI of cerebral hemispheres, basal ganglia is without pathological changes. The electroencephalogram revealed generalized high-amplitude spike-wave epileptic activity during the entire recording. At the age of 4 years, the molecular genetic analysis was re-conducted; the number of CAG repeats was 130.

As a result the diagnosis was established: Huntington's chorea, spastic tetraparesis, more on the left. Akinetic-rigid syndrome. Genetic epilepsy. For the treatment of epilepsy, the girl received

antiepileptic drugs (valproates, lamotrigine) at maximum doses with minimal effect.

Conclusions

1. Huntington's chorea is a severe autosomal dominant neurodegenerative disease with 100% mortality.

2. Genetic imprinting is characteristic for the disease. It is dependence of a form and severity of the disease onset from the parent source of the mutant chromosome.

3. At an early age and in youth the akinetic-rigid syndrome is prevalent.

4. Under 10 years of age, the disease may occur with epileptic seizures, so it is necessary to collect family anamnesis not only for epilepsy, but also for the progressive neurological and psychiatric diseases, including adults.

5. With the signs of progressing neurodegenerative disease in a child, it should not be rejected that there is the possibility of the Huntington's chorea diagnosis. Such families should be referred for medical genetic counseling.

No conflict of interest was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aicardi J, Bax M., Gillberg Ch. (2013). Diseases of the nervous system in children. 3th edition. Moscow. Binom: 383—386.
- Barcovich AJ, Raubaud Ch. (2012). Pediatric neuroimaging. 5th edition. Philadelphia. Lippincott: 383—386.
- Choudhary A, Minocha P, Sitaraman S. (2017). A case report of juvenile Huntington disease. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 6(2): e060217.
- Fahn S. (2000). Huntington disease. In: Merrit's Neurology 10th edition. Eds.: L.P. Rowland. Lippincott, Philadelphia: 659—662.
- Kailash Chandra Patra, Mukund Sudhir Shirotkar. (2015). Childhood-onset (Juvenile) Huntington's disease: A rare case report. J Pediatr Neurosci. 10(3): 276—279.
- Kendrick LM, Huggell D, Hellman A, Weaver MS. (2019). Attending to Total Pain in Juvenile Huntington Disease: A Case Report Informed by Narrative Review of the Literature. J. Palliat Care. 5: 825859719835560.
- Latimer CS, Flanagan ME, Cimino PJ, Jayadev S, Davis M, Hoffer ZS, Montine TJ, Gonzalez-Cuyar LF, Bird TD, Keene CD. (2017) Neuropathological Comparison of Adult Onset and Juvenile Huntington's Disease with Cerebellar Atrophy: A Report of a Father and Son. J Huntingtons Dis. 6(4): 337—348.
- Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. (2006). Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 3-d edition. NY: McGraw-Hill: 281—284.
- Mukhin KYu, Ovsyachina ID, Savvin DA, Piliya SV, Petrukhin AS. (2010). Childhood onset form of Huntington's disease (clinical case). Russkiy zhurnal detskoy neurologii. 1(5): 35—42.
- Shi-Shuang Cui, Ru-Jing Ren, Ying Wang, Gang Wang, Sheng-Di Chen. (2017). Tics as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease: case report and literature review. BMC Neurology. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0923-1>
- Weinmann ARO, Souza GA, Souza GA, Sandini GB, Giuliani LR. (2017). Case Report: Huntington's disease in four years old male. European journal of paediatric neurology. 2(1): 61—62.

Відомості про авторів:

Стеценко Тетяна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 412-10-68. <http://orcid.org/0000-0002-9490-3782>

Савченко Олена Іванівна — зав. неврологічним відділенням НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-76-95. <http://orcid.org/0000-0002-3822-1963>

Салан Наталія Зіновівна — лікар-дитячий невролог неврологічного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-76-95. <http://orcid.org/0000-0002-5811-2262>

Головатюк Ірина Володимирівна — лікар-дитячий невролог неврологічного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-76-95. <http://orcid.org/0000-0002-4087-1957>

Стаття надійшла до редакції 18.02.2019 р., прийнята до друку 19.05.2019 р.

УДК 616-056.7+575.224.2

**М.І. Душар¹, Г.Р. Акоюн¹, Г.В. Макух¹,
Н.С. Лук'яненко^{1,2}, О.З. Гнатейко^{1,2}**

Синдром Нунан внаслідок мутації p.Ser257Leu у гені *RAF1* (клінічний випадок)

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):66-70; doi 10.15574/SP.2019.100.66

For citation: Dushar MI, Akopyan HR, Makukh GV, Lukyanenko NS et al. (2019). Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene *RAF1* (clinical case). Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 66-70. doi 10.15574/SP.2019.100.66

Синдром Нунан (СН) — відносно поширений синдром множинних вроджених вад розвитку. Основними симптомами є постнатальна затримка росту, характерні дисморфії обличчя та широкий спектр вроджених вад серця. Найпоширенішими вродженими вадами серця є стеноз легеневої артерії та гіпертрофічна кардіоміопатія.

Метою роботи було встановити діагноз у дитини із вродженими вадами серця, важкою гіпертрофічною кардіоміопатією, легеневою гіпертензією та стигмами дизембріогенезу.

Мутації в гені *RAF1* викликають 3–17% випадків синдрому Нунан і в 95% випадків асоціюються з важкою гіпертрофічною кардіоміопатією. Синдром Нунан є одним із групи споріднених станів, відомих під назвою RASopathies. RASopathies пов'язані з наявністю мутацій в генах зародкової лінії, які кодують специфічні білки шляху RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK), що відіграє вирішальну роль в ембріональному і постнатальному розвитку.

Наведено клінічне спостереження синдрому Нунан внаслідок мутації p.Ser257Leu у гені *RAF1* із швидко прогресуючою гіпертрофічною кардіоміопатією та летальним випадком у немовляти.

Ключові слова: синдром Нунан, гіпертрофічна кардіоміопатія, ген *RAF1*.

Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene *RAF1* (clinical case)

М.І. Душар¹, Г.Р. Акоюн¹, Г.В. Макух¹, Н.С. Лук'яненко^{1,2}, О.З. Гнатейко^{1,2}

¹SI «Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Noonan syndrome (NS) is a relatively common syndrome of multiple birth defects. The main symptoms are postnatal growth retardation, characterized by facial dysmorphism and a wide range of congenital heart defects. The most common congenital heart disease is pulmonary artery stenosis and hypertrophic cardiomyopathy.

Objective: to diagnose a child with congenital heart disease, severe hypertrophic cardiomyopathy, pulmonary hypertension and stigmata of dysbryogenesis. *RAF1* mutations cause 3–17% of Noonan syndrome cases. Noonan syndrome is one of a group of related conditions, collectively known as RASopathies. The RASopathies are associated with the presence of germline mutation in genes encoding specific proteins of the RAS/mitogen — activated protein kinase (MAPK) pathway that plays a crucial role in embryonic and postnatal development. Here we report on a case of an infant with Noonan syndrome and rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy with lethal outcome, as a result of mutation p.Ser257Leu in the gene *RAF1*.

Key words: Noonan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, *RAF1* gene.

Синдром Нунан вследствие мутации p.Ser257Leu в гене *RAF1* (клинический случай)

М.И. Душар¹, Г.Р. Акоюн¹, Г.В. Макух¹, Н.С. Лук'яненко^{1,2}, О.З. Гнатейко^{1,2}

¹ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Синдром Нунан (СН) — относительно распространенный синдром множественных врожденных пороков развития. Основными симптомами являются постнатальная задержка роста, характерные дисморфии и широкий спектр врожденных пороков сердца. Самыми распространенными врожденными пороками сердца являются стеноз легочной артерии и гипертрофическая кардиомиопатия.

Целью работы было установить диагноз у ребенка с врожденными пороками сердца, тяжелой гипертрофической кардиомиопатией, легочной гипертензией и стигмами дисэмбриогенеза.

Мутации в гене *RAF1* вызывают 3–17% случаев синдрома Нунан и в 95% случаев ассоциируются с тяжелой гипертрофической кардиомиопатией. Синдром Нунан является одним из группы родственных состояний, известных под названием RASopathies. RASopathies связаны с наличием мутаций в генах зародышевой линии, кодирующих специфические белки пути RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK), что играет решающую роль в эмбриональном и постнатальном развитии.

Представлено клиническое наблюдение синдрома Нунан в результате мутации p.Ser257Leu в гене *RAF1* с быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией и летальным исходом у младенца.

Ключевые слова: синдром Нунан, гипертрофическая кардиомиопатия, ген *RAF1*.

Вступ

Синдром Нунан (Noonan syndrome, NS, OMIM 163950) — це клінічно та генетично гетерогенний розлад, який успадковується за аутосомно-домінантним типом. Частота в популяції становить 1 на 1000–2500 випадків серед новонароджених; 60% — це спорадичні випадки внаслідок мутації *de novo*. Характер-

ними рисами обличчя є гіпертелоризм, епікант, антимоноголоїдний розріз очних щілин, одно- або двосторонній птоз, низько посаджені та ротовані до заду вушні мушлі. Синдрому Нунан (СН) притаманний великий спектр вроджених вад серця, які зустрічаються у 50–90% випадків. Найпоширенішою вродженою вадою

серця є стеноз легеневої артерії (50–62%) та гіпертрофічна кардіоміопатія (10–20%). Гіпертрофічна кардіоміопатія може мати як легку, так і важку форму і може розвинутиися від пренатального періоду до пізнього дитинства. Майже 25% пацієнтів, у яких розвинулася гіпертрофічна кардіоміопатія, помирають через серцеву недостатність на першому році життя. Дефекти міжпередсердної перетинки зустрічаються у 6–10% випадків, дефекти міжшлуночкової перетинки — у 5% випадків, відкрита артеріальна протока — у 3% випадків. Цереброваскулярні аномалії були пов'язані з СН, включаючи артеріовенозні мальформації, аневризми, гіпоплазію задніх судин і хворобу моя-моя [8].

Інші симптоми — це коротка шия, лямки шиї, низька лінія волосся на задній частині шиї.

У 63% хворих спостерігаються труднощі із годуванням та прибавкою маси тіла, особливо у період новонародженості. Характерні погане смоктання, тривалий час годування або блювота; близько 25% немовлят потрібно годувати за допомогою зонда протягом двох тижнів або довше [9]. Проблеми із харчуванням вирішуються самостійно в пізньому дитинстві. Також у ранньому дитинстві відзначається затримка у моторному розвитку, яка виникає внаслідок м'язової гіпотонії. У середньому діти самостійно сідають у віці 10 місяців, самостійно починають ходити у віці 21 місяця. Кістковий вік та початок статевого дозрівання запізнюються приблизно на два роки. Середній зріст у дорослих жінок становить 152,7 см, у чоловіків — 162,5 см.

Деформація грудної клітки зустрічається у 70–95% випадків. Відзначається широка грудна клітка, широко розставлені соски. У близько 15% хворих розвивається грудний сколіоз.

У 80% хлопчиків спостерігається крипторхізм.

Приблизно 55% пацієнтів із СН мають порушення коагуляції у вигляді дефіциту фактора VIII, XI та XII, тромбоцитопенії та дефектів функції тромбоцитів, що проявляється схильністю до кровотеч. Ці порушення можуть мати комбінований характер. Пацієнти із СН часто потребують хірургічних корекцій вроджених вад, тому слід пам'ятати про можливі ускладнення у вигляді кровотеч під час операції та в післяопераційному періоді [10].

Аномалії пігментації шкіри у вигляді пігментних плям зустрічаються у 25% пацієнтів, плям типу «кави з молоком» — у 10%, множин-

ні лентіго — у 3%. Приблизно одна третина хворих має густе кучеряве волосся, а 10% пацієнтів мають тонке рідке волосся. З офтальмологічних порушень СН притаманні: косокість (48–63%), амбліопія (33%), ністагм (10%). Частим ускладненням середнього отиту є втрата слуху (у 15–40% випадків СН). Пацієнти із СН мають підвищений ризик раку, а особливо гострої лейкемії та мієлопроліферативних розладів у дитинстві. Дисплазії лімфатичних судин присутні у 20% випадків СН, які пренатально маніфестують у вигляді багатовіддя, водянки плода, гідротораксу. Найбільш поширеним проявом лімфатичних дисплазій у постнатальному періоді є лімфатичні набряки нижніх кінцівок, рідше — кистей, які зникають у дитинстві. У 10% пацієнтів із СН спостерігаються порушення функції нирок, але більшість з них не потребують лікування. Гепатоспленомегалія, не пов'язана із серцевою недостатністю, часто зустрічається у дитинстві (26–51). Немає повідомлень про порушення функцій печінки та/або селезінки, пов'язаних з органомегалією [4].

Труднощі у навчанні прийнято вважати важливим діагностичним критерієм СН, проте причини цього порушення вивчені недостатньо. Дослідження показують, що діти з важкими вродженими вадами серця, як правило, демонструють нижчі когнітивні здібності, ніж ті, що мають менш серйозні захворювання серця [6].

Найбільш поширеним геном, пов'язаним з СН, є ген *PTPN11* ([OMIM 176876]), на який припадає 50% усіх випадків СН. На даний час ген *SOS1* ([OMIM 182530]) вважається другою молекулярною причиною СН та відповідає приблизно за 20% випадків СН. Мутації у гені *RAF1* ([OMIM 164760]) викликають 3–17% випадків СН. Ген *KRAS* ([OMIM 190070]) відповідальний за приблизно 5% випадків, ген *NRAS* ([OMIM 164790]) — 1% випадків, ген *BRAF* ([OMIM 164757]) — за приблизно 1,7–1,9%, ген *MAP2K1* ([OMIM 176872]) — за 4,2%, ген *SOS2* ([OMIM 601247]), гомолог *SOS1*, — за 4% і ген *A2ML1* ([OMIM 610627]) причетний до 1% випадків СН [2].

Клінічний випадок

Пробанд чоловічої статі від III вагітності, III фізіологічних пологів на 41 тижні гестації, з масою 3580 г, довжиною тіла 52 см, за шкалою Апгар 8/9 балів, навколоплідні води чисті. На 25 тижні гестації загроза викидня, мати перебувала на стаціонарному лікуванні. Батьки

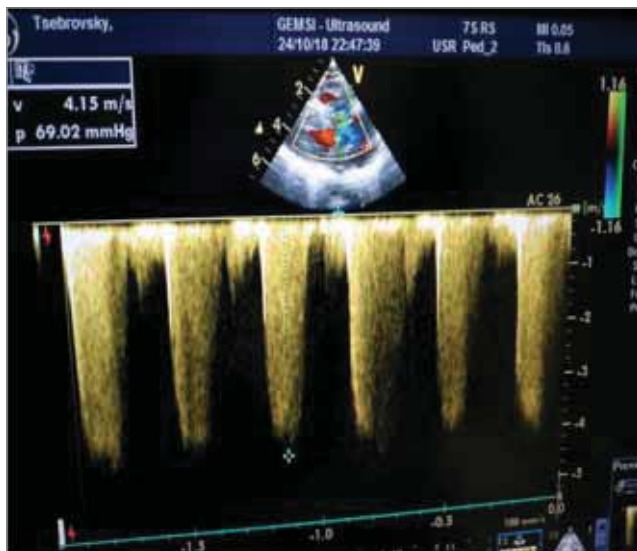


Рис.1. Ехо-КГ: висока легенева гіпертензія



Рис.2. Гіпертрофічна кардіоміопатія з ВВЛШ, ВОВ, ВАП, виразне потовщення стулок мітрального клапана

не перебувають у близькоспорідненому шлюбі. Попередні вагітності: здоровий хлопчик 12 років та здорова дівчинка 4 років. Дитина на другу добу життя переведена у реанімаційне відділення з приводу появи грубого систолічного шуму. Проведено ехокардіографію серця (Ехо-КГ), де було відзначено вроджену ваду серця — м'язовий дефект міжшлуночкової перетинки 0,3 см, вторинний дефект міжпередсердної перетинки, субаортальний стеноз, відкрита аортальна протока (ВАП) 0,2 x 0,5 см, відкрите овальне вікно (ВОВ) 0,3 см, дисплазія мітрального клапана. Проводилося лікування киснем, на п'ятий день дитина переведена на палатне відділення. Вперше консультована генетиком. Виявлено дисморфії обличчя (антимонголідний розріз очних щілин, низькопосажені вушні мушлі, коротка шия, широко розставлені соски, двосторонній крипторхізм).

Проведено цитогенетичне дослідження, каріотип 46,XY — нормальний чоловічий. На сьому добу з покращенням виписана додому. У віці 21 дня дитина госпіталізована у МДКЛ з приводу підвищення температури тіла до 38,5° С та утрудненого носового дихання, захриплості голосу. На Ехо-КГ виявлено гіпертрофічну кардіоміопатію з виразною обструкцією вихідного відділу лівого шлуночка (ВВЛШ), знижену скоротливість міокарда лівого шлуночка із фракцією викиду 40%, високу легеневу гіпертензію (Град Макс ТК = 69 mm Hg при нормі до 30), ВОВ, ВАП 2 мм, скид крові ліво-правий, виразне потовщення стулок мітрального клапана (рис. 1, 2).

З огляду на погіршення стану, хлопчик переведений у реанімаційне відділення лікарні «ОХМАТДИТ». Повторно оглянутий лікарем-генетиком. З метою виключення вроджених метаболічних порушень обміну речовин проведено тандемну мас-спектрометрію (ТМС), де виявлено зниження рівня C0 (6,629 μM при нормі 10–120 μM) та C2 (3,610 μM , референтні значення норми 6–48 μM). У зв'язку з цим проведено молекулярно-генетичне дослідження гена *SLC22A5* шляхом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS), лабораторія Invitae, США. Дослідження не виявило мутацій, делецій та дуплікацій у гені *SLC22A5*, таким чином виключено системну недостатність карнітину як причину важкої гіпертрофічної кардіоміопатії у дитини. При наступних оглядах пацієнта лікарем-генетиком було прийнято рішення провести генетичне дослідження генів групи RAS-опатій. Шляхом секвенування наступного покоління проведено молекулярний аналіз генів *A2ML1*, *BRAF*, *CBL*, *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NF1*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA1*, *RIT1*, *RRAS*, *SHOC2*, *SOS1*, *SOS2*, *SPRED1*. 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. Виявлено патогенний варіант у 7 екзоні гена *RAF1*: c.770C>T (p.Ser257Leu), у гетерозиготному стані. Таким чином, встановлено діагноз СН внаслідок гена *RAF1*.

Пацієнт перебував у реанімаційному відділенні протягом трьох місяців. Незважаючи на проведені лікувальні заходи, внаслідок серцевої недостатності констатованою exitus letalis.

Методом NGS проведено аналіз гена *RAF1* батькам та сибсам пробанда, у яких не виявлено мутації р.Ser257Leu у гені *RAF1*.

Обговорення

Серед найчастіших причин гіпертрофічної кардіоміопатії у дітей раннього віку — діабетична фетопатія, лізосомні хвороби накопичення (хвороба Помпе, мукополісахаридоз I, II, VI типів), органічні ацидури, мітохондріальна патологія, вроджені порушення глікозиляції, β-окислення жирних кислот, серед яких первинний системний дефіцит карнітину та RAS-опатії.

У даному клінічному випадку диференціальна діагностика проводилася між первинним дефіцитом карнітину та синдромом з групи RAS-опатій.

RAS-опатії — клінічно визначена група генетичних синдромів, викликаних мутаціями в генах зародкової лінії, які кодують компоненти або регулятори шляху протеїнкінази (MAPK) RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK). До них відносяться СН, СН з множинними лентіго (або синдром LEOPARD), нейрофіброматоз тип 1, синдром Костелло (Costello syndrome), синдром Легіуса (Legius syndrome) та серцево-шкірно-лицевий синдром (cardio-facio-cutaneous syndrome). Кожен синдром проявляє унікальні особливості фенотипу, однак, оскільки всі вони викликають порушення регуляції Ras/MAPK шляху, між синдромами існують численні фенотипові особливості, які перекриваються, у тому числі характерні риси обличчя, вроджені вади серця, шкірні порушення, нейрокогнітивна затримка і схильність до злоякісних новоутворень. Шлях RAS/MAPK контролює проліферацію клітин, диференцію, міграцію та апоптоз [7,11].

Цитогенетична локалізація гена *RAF1* — це коротке плече на 3-й хромосомі (3p25.2).

Ген складається з 17 екзонів, кодує полідомений білок, який діє як серин-треонінкіназа. У пацієнта в гені *RAF1* виявлено мутацію с.770С>Т (р.Ser257Leu), яка зумовлює заміну серину на лейцин в кодоні 257 білка *RAF1*. Даний локус є висококонсервативним та існує значна фізико-хімічна відмінність між серином і лейцином. Дана мутація не зареєстрована в популяційних базах даних, проте ідентифікована у багатьох осіб із СН та синдромом LEOPARD [5]. Цікаво, що в світі описано кілька пацієнтів, у яких була виявлена ця сама мутація у гені *RAF1*. Клінічна картина захворювання в описаних пробандів має деякі спільні риси, проте суттєвої фенотипової однорідності між цими пацієнтами не спостерігається [1]. У літературі також повідомляються випадки гіпертрофічної кардіоміопатії та легеневої гіпертензії внаслідок мутації р.Ser257Leu, яка була виявлена в неонатальному періоді та призводила до смертельних випадків протягом перших місяців життя [3].

Висновки

Сьогодні СН — це добре вивчена генетична патологія, яка зустрічається відносно часто серед населення, а особливо у дітей із природженими вадами серця та гіпертрофічною кардіоміопатією. Серед причин гіпертрофічної кардіоміопатії у дітей великий відсоток становлять генетично детерміновані хвороби, для яких розроблене та доступне патогенетичне лікування. Тому вкрай необхідною є консультація лікаря-генетика, проведення відповідних досліджень у напрямку виявлення генетичного дефекту та проведення медико-генетичного консультування сім'ї.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bukaeva AA, Kotlukova NP, Zaklyazminskaya EV. Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene RAF1: clinical case and review. Russian Journal of Cardiology. 10(138): 93–97. [Букаева АА, Котлукова НП, Заклязьминская ЕВ. (2016). Синдром Нуна, вызванный мутацией р. S257L В ГЕНЕ RAF1: Клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 10 (138): 93–97].
2. El Bouchikhi I, Belhassan K, Moufid FZ, Iraqui Houssaini M et al. (2016). Noonan syndrome-causing genes: Molecular update and an assessment of the mutation rate. Int J Pediatr Adolesc Med. 3(4): 133–142. doi: 10.1016/j.ijpam.2016.06.003.
3. Hopper RK, Feinstein JA, Manning MA, Benitz W, Hudgins L. (2015). Neonatal pulmonary arterial hypertension and Noonan syndrome: two fatal cases with a specific RAF1 mutation. Am J Med Genet A. 167A(4): 882–5. doi 10.1002/ajmg.a.37024.
4. Ineke van der Burgt. (2007). Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 14;2:4. doi 10.1186/1750-1172-2-4.
5. Kuburovic V, Vukomanovic V, Carcavilla A, Ezquieta-Zubicaray B, Kuburovic N et al. (2011). Two cases of LEOPARD syndrome -RAF1 mutations firstly described in children. Pediatr. 53(6): 687–91.

6. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. (2009). Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 8(3): 275–82. doi 10.1111/j.1601-183X.2008.00469.x.
7. Rauen KA. (2013). The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 14: 355–69. doi 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
8. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. (2013). Noonan syndrome. *Lancet.* 26;381(9863): 333–42. doi 10.1016/S0140-6736(12)61023-X.
9. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA (2007). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 92: 128–32.
10. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD (2010). Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 1(1): 2–26. doi 10.1159/000276766.
11. Tidyman WE, Rauen KA (2009). The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 19(3): 230–6. doi 10.1016/j.gde.2009.04.001.

Відомості про авторів:

Душар Марія Іванівна — генетик, м.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>

Акопян Гаяне Рубенівна — д.мед.н., проф., заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0002-6436-1716>

Макух Галина Василівна — д.б.н., зав. молекулярно-генетичної лабораторії ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

Лук'яненко Наталія Сергіївна — д.мед.н., с.н.с., зав. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», проф. каф. пропедевтики педіатрії і медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Гнатейко Олег Зиновійович — директор ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», проф. каф. пропедевтики педіатрії і медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2019 р., прийнята до друку 25.04.2019 р.

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. Сідельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Сідельниковських 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 імунопрофілактики, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії 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/>

УДК 616.631.11+616.379-008.64+616.833.115

М.О. Ризничук¹, В.П. Пішак², Т.М. Крецу³, В.П. Дмитрук³, М.І. Костів³

Клінічний випадок неповної форми синдрому Вольфрама

¹ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці²Національна академія педагогічних наук України, м. Київ³КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):71-74; doi 10.15574/SP.2019.100.71

For citation: Ryznychuk MA, Pishak VP, Kretsu TN, Dmitruk VP et al. (2019). Clinical case of incomplete form of Wolfram Syndrome. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 71-74. doi 10.15574/SP.2019.100.71

Синдром Вольфрама (WS, DIDMOAD-синдром) — це автосомно-рецесивне дегенеративне захворювання із прогресуючим перебігом. Повний синдром включає чотири складові: цукровий діабет 1 типу, центральний нецукровий діабет, атрофію зорових нервів і нейросенсорну туговухість. Неповна форма синдрому проявляється поєднанням цукрового діабету 1 типу та центрального нецукрового діабету.

Наведений клінічний випадок неповної форми синдрому Вольфрама у дитини. Першою ознакою синдрому був розвиток нецукрового діабету центрального генезу в одnorічному віці, через два роки розвинувся цукровий діабет 1 типу. Атрофію зорових нервів та туговухість упродовж усього періоду спостереження не виявлено.

У пацієнтів із нецукровим діабетом при погіршенні стану необхідно провести діагностику цукрового діабету 1 типу. При виявленні останнього слід запідозрити наявність у дитини синдрому Вольфрама та провести тестування слуху та зору з метою раннього виявлення туговухості та/або атрофії зорового нерва.

Ключові слова: неповна форма синдрому Вольфрама, нецукровий діабет, цукровий діабет 1 типу, діти.

Clinical case of incomplete form of Wolfram Syndrome

MA. Ryznychuk¹, V.P. Pishak², T.N. Kretsu³, V.P. Dmitruk³, M.I. Kostiv³¹Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi²National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,³Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Wolfram syndrome (syn: WS, DIDMOAD syndrome) is an autosomal recessive degenerative disease with a progressive course. The complete syndrome is described, which includes four components: diabetes mellitus (DM), diabetes insipidus (DI), optic nerve atrophy and sensorineural hypacusis. The incomplete form of the syndrome is manifested by a combination of diabetes mellitus and diabetes insipidus.

The case of incomplete form of Wolfram syndrome is presented. The first sign of the syndrome was the development of diabetes insipidus at one year of age, and after two years, diabetes mellitus type I developed. Optic nerve atrophy and sensorineural hypacusis during the entire period of observation were not detected.

Conclusions patients with diabetes insipidus should be diagnosed with diabetes mellitus type I when they are deteriorating. When discovered, the child should be suspected of having Wolfram syndrome and have a hearing and vision test for early detection of optic nerve atrophy and hypacusis.

Key words: incomplete form of Wolfram syndrome, diabetes insipidus, diabetes mellitus type I, children.

Клинический случай неполной формы синдрома Вольфрама

М.А. Ризничук¹, В.П. Пішак², Т.Н. Крецу³, В.П. Дмитрук³, М.І. Костів³¹ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна²Національна академія педагогічних наук України, г. Київ³КМУ «Областна дитяча клінічна лікарня», г. Черновці, Україна

Синдром Вольфрама (WS, DIDMOAD-синдром) — это автосомно-рецесивное дегенеративное заболевание с прогрессирующим течением. Полный синдром включает в себя четыре составляющие: сахарный диабет 1 типа, центральный несахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную туговухость. Неполная форма синдрома проявляется сочетанием сахарного диабета 1 типа и центрального несахарного диабета.

Представлен случай неполной формы синдрома Вольфрама у ребенка. Первым признаком синдрома было развитие несахарного диабета центрального генеза в годовалом возрасте, через два года развился сахарный диабет 1 типа. Атрофия зрительных нервов и туговухость на протяжении всего периода наблюдения не обнаружена.

У пациентов с несахарным диабетом при ухудшении состояния необходимо провести диагностику сахарного диабета 1 типа. При обнаружении последнего следует заподозрить наличие у ребенка синдрома Вольфрама и провести тестирование слуха и зрения на предмет раннего выявления туговухости и/или атрофии зрительного нерва.

Ключевые слова: неполная форма синдрома Вольфрама, несахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, дети.

Вступ

Синдром Вольфрама (WS, DIDMOAD-синдром) — це автосомно-рецесивне дегенеративне захворювання із прогресуючим перебігом. Описано повний синдром, який включає в себе чотири складові: цукровий діабет 1 типу (ЦД-1), центральний нецукровий діабет (ЦНД), атрофію зорових нервів (АЗН) і нейросенсорну туговухість (НСТ). Неповна форма синдрому проявляється поєднанням ЦД-1 та ЦНД [5,7,10].

Синдром Вольфрама є рідкісною патологією. Так, її поширеність у Великій Британії становить 1:770 000 [2], у Північній Америці —

1:100 000 [6]. Даних по Україні немає. Повна форма синдрому вперше була описана у 1938 р. Вольфрамом та Вагенером. Додатковими симптомами захворювання є гіпогонадізм, безпліддя, гіпопітуїтаризм [8], мозочкова атаксія, периферична нейропатія, деменція, психічні розлади та проблеми сечовивідних шляхів [3,11,12].

У 1998 р. картовано ядерний ген *WFS1*, який розташований на хромосомі 4p.16.1 і складається з 8 екзонів, мРНК гена експресується в підшлунковій залозі, головному мозку, серці, скелетних м'язах, плаценті, легенях, печінці та нирках. Наразі в ньому виявлено вже понад

170 мутацій. Продуктом експресії гена *WFS1* є трансмембранний гідрофобний глікопротеїн — вольфрамін. Він вбудований у мембрану ендоплазматичного ретикулума та являє собою транспортний білок і відіграє роль у регуляції внутрішньоклітинного кальцієвого обміну [1].

Прогноз при даному захворюванні несприятливий внаслідок розвитку сліпоти, туговухості, ураження нирок і наявності неврологічних порушень. Середня тривалість життя хворих становить 30–40 років. Причинами смерті стають дихальна недостатність у результаті пошкодження дихального центру, аспіраційна пневмонія, неврологічні ускладнення, інфекція, ускладнення з боку сечовидільної системи, суїцид як наслідок важких психічних розладів. Синдром Вольфрама внесений в етіологічну класифікацію ЦД в групу інших генетичних синдромів, поєднаних із ЦД [2].

Клінічний випадок

Пацієнт Б., 2006 р.н. (13 років), мешканець м. Чернівці, учень ЗОШ, звернувся для планової корекції інсулінотерапії в ендокринологічне відділення ОДКЛ м. Чернівці зі скаргами на нічні гіпоглікемії, періодичні болі в нижніх кінцівках, особливо у нічний час. Показники глікемії нестійкі (3,0–12,0 моль/л), гіпоглікемії розвиваються 1–2 рази на тиждень.

Анамнез захворювання. Пацієнт захворів на ЦНД у 2007 р., коли з'явилися скарги на полідипсію, поліурію, сухість шкіри, загальну слабкість. Тоді вперше звернувся в ендокринологічне відділення ОДКЛ м. Чернівці, де був встановлений діагноз. В аналізах сечі відзначено зниження питомої ваги (1,002–1,006 г/л). Упродовж двох років лікувався з приводу ЦНД. Стан хворого був стабільним. У 2009 р. стан пацієнта став різко погіршуватися, з'явилися знову скарги на спрагу, сухість у роті, поліурію, втрату ваги (до 5 кг за два тижні). Хворий госпіталізований в ургентному порядку в ендокринологічне відділення. При обстеженні виявлено ЦД-1 (неімунного генезу). Призначена інсулінотерапія. Стан хворого покращився.

Лікувався амбулаторно та стаціонарно у дитячого ендокринолога, проводилася корекція інсулінотерапії та десмопресину.

Анамнез життя. З перенесених захворювань відзначені ГРВІ 2–3 рази на рік. Акушерсько-гінекологічний анамнез: дитина від I вагітності та I пологів. Спадковість не обтяжена. Зі слів матері, батьки не перебувають у близькості зв'язках. Інвалід дитинства.

Об'єктивний статус. Стан задовільний. ІМТ=23,8 кг/м². Шкірні покриви і слизові оболонки звичайного кольору, вологі, чисті.

Щитоподібна залоза збільшена ІА ступеня, еластична, рухлива, безболісна при пальпації. ЧДД 19 на 1 хвилину. Дихання в легенях везикулярне, хрипи не прослуховуються. Пульс 78 уд./хв, ритмічний, симетричних на обох руках. АТ 110/65 мм рт. ст. Тони серця ясні, ритмічні, патологічних шумів немає. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Пульсація на артеріях гомілок, стоп збережена. Ріст волосся на нижніх кінцівках не порушений.

Результати досліджень:

- загальний аналіз крові: гемоглобін — 119 г/л, еритроцити — $4,1 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,9, лейкоцити — $6,7 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 4 мм/год;
- аналіз сечі за Зимницьким (на тлі прийому десмопресину): щільність 1,005–1,020 г/л з переважанням денного (1080 мл) діурезу над нічним (720 мл);
- біохімічний аналіз крові: загальний білок — 73,5 г/л, загальний холестерин — 3,73 ммоль/л, бета-ліпопротеїди — 35 ммоль/л, креатинін — 44,4 мкмоль/л, тимолова проба — 2, загальний білірубін — 8,3 мкмоль/л, сечовина — 6,2 ммоль/л;
- іонограма: рівень кальцію — 2,22 ммоль/л, рівень калію — 4,2 ммоль/л, рівень натрію в плазмі — 138 ммоль/л;
- рівень HbA1c — 7,93%;
- коливання глікемії (8.00–13.00–17.00–19.00–22.00–2.00) при надходженні — 8,0–6,0–10,8–7,6–9,2–6,9 ммоль/л; при виписці — 7,0–8,0–9,2–6,2–8,5–5,7 ммоль/л;
- УЗД щитоподібної залози: сумарний об'єм по Бруну 14,1 см³ (норма 4,3–6,2 см³), структура неоднорідна, великозерниста, множинні дрібні та середні ехо+ та ехо-сигнали; дифузний кровотік підсилений;
- УЗД черевної порожнини: патології не виявлено;
- електронейроміографія нижніх кінцівок: n. peroneus, n. tibialis dexter and sinister — динаміка амплітуд та швидкостей по сегментам збережена; сила скорочень дистальних м'язів справа та зліва достатня;
- доплерографія судин нижніх кінцівок: кровотік на нижніх кінцівках не порушений;
- рентгенографія турецького сідла у двох проекціях: патології не виявлено;

- *аудиометрія*: патології не виявлено.

Висновок невролога: діабетична дистальна полінейропатія, ІА ст.

Висновок окуліста: патології не виявлено.

Висновок отоларинголога: патології не виявлено.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) для всіх установ. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей або їхніх опікунів.

Дитина наразі отримує інсулінотерапію (болус-базисну терапію актрапідом та протафаном 0,7 Од/кг), препарати десмопресину (мінірін 0,1 – 2 таблетки на добу) та альфа-ліпоеву (тіоктову) кислоти в дозі 300 мг/добу.

Обговорення

Цукровий діабет є ключовим у синдромі Вольфрама та зазвичай є першою ознакою захворювання (середній вік діагностики – 6–15 років), у нашому випадку він проявився після діагностики нецукрового діабету. Існують численні відмінності між початком та перебігом автоімунного діабету 1 типу і діабету при синдромі Вольфрама. Пацієнти, які страждають на даний синдром, мають низьку частоту проявів діабетичного кетоацидозу на момент встановлення діагнозу (лише 3% порівняно з 30% при ЦД-1), при лікуванні виникає значно нижча потреба інсуліну в перші роки після встановлення діагнозу, рідко трапляються мікросудинні ускладнення та рідко знаходять антитіла, притаманні ЦД-1. Коливання глікемії у крові пацієнтів із синдромом Вольфрама впродовж перших років захворювання менш виражене, ніж при класичному розвитку ЦД-1, і це може бути пов'язано із секрецією інсуліну залишковими бета-клітинами підшлункової залози [15].

Ще один компонент синдрому Вольфрама – ЦНД. Він виникає внаслідок втрати вазопресин-продукуючих нейронів у гіпоталамусі. Нейрорадіологи повідомляють про зниження або втрату інтенсивності сигналу в задній частині гіпофізу, що свідчить про відсутність або дегенерацію нейрогіпофізу [4].

У класичному прояві синдрому другою за частотою ознакою буває АЗН (середній вік діагностики – 11 років). У пацієнтів із синдромом Вольфрама трапляються прогресуючі офтальмологічні симптоми, які зазвичай виникають після появи ЦД. Крім АЗН, звуження

полів зору, зниження гостроти зору і кольорового зору є інші офтальмологічні симптоми, такі як діабетична ретинопатія, що трапляється рідко. Також у деяких випадках виявляються патологічні зіничні світлові рефлекси та ністагм. Останніми дослідженнями запропоновано дегенерацію сітківки вважати маркером прогресування захворювання у пацієнтів із синдромом Вольфрама [14].

Глухота при даній патології зазвичай є високочастотною симетричною нейросенсорною втратою слуху, яка найчастіше проявляється у віці 20–30 років життя з повільним прогресуванням [9].

При аналізі аномалій сечових шляхів (гідроуретер, нетримання сечі, рецидивні інфекції) у пацієнтів із синдромом Вольфрама виявлено, що ці вади трапляються приблизно у 66% хворих. Вади сечовидільної системи включають обструкцію сечоводів, атонічний сечовий міхур і нетримання сечі [13].

На сучасному етапі не існує етіотропної та патогенетичної терапії синдрому Вольфрама. Для лікування пацієнтів використовується симптоматична терапія.

Виходячи з наведеного клінічного випадку, в усіх хворих на нецукровий діабет необхідно стежити за рівнем глюкози у крові, особливо при погіршанні стану. Якщо у дитини розвивається поєднання цукрового, нецукрового діабету, АЗН та втрата слуху (або наявність хоча б двох компонентів), необхідна консультація генетика для діагностики повної або неповної форми синдрому Вольфрама.

Крім того, офтальмологи повинні знати, що у хворих на цукровий діабет та АЗН без ознак діабетичної ретинопатії необхідно провести тестування слуху, а також зробити аналіз сечі за Зимницьким.

Висновки

У пацієнтів із нецукровим діабетом при погіршанні стану необхідно провести діагностику ЦД-1. При виявленні останнього слід запідозрити наявність у дитини синдрому Вольфрама та провести тестування слуху і зору на предмет раннього виявлення туговухості та/або АЗН.

Знання даного синдрому і своєчасна діагностика є важливими для покращення прогнозу пацієнта, передбачення ускладнень захворювання та забезпечення вчасного генетичного консультування для членів сім'ї.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Silkina MI, Belyakova NA, Lareva AV, Konovalova OV, Rudenko EV. (2016). DIDMOAD-syndrome (Clinical observation). *Vehnevolzhsky medical journal*. 3 (15): 42–3 [Силкіна МІ, Белякова НА, Ларева АВ, Коновалова ОВ, Руденко ЕВ. (2016). Синдром Вольфрама (клінічне спостереження). *Вехневолжский медицинский журнал*. 3(15): 42–3].
2. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. (1995). Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet*. 346 (8988): 1458–1463. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92473-6.
3. Chaussebot A, Bannwarth S, Rouzier C et al. (2011). Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Annals of Neurology*. 69(3): 501–508. doi: 10.1002/ana.22160.
4. Galluzzi P, Filisomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C. (1999). MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). *Neuroradiology*. 41: 729–731.
5. Hardy C, Khanim F, Torres R. (1999). Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet*. 65: 1279–1290.
6. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. (1995). Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. 18(12): 1566–1570. doi: 10.2337/diacare.18.12.1566.
7. Maleki N, Bashardoust B, Zakeri A, Salehifar A, Tavosi Z. (2015). Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, and deafness: A case of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Curr. Ophthalmol*. 27(3–4): 132–135. doi: 10.1016/j.joco.2015.11.003
8. Medlej R, Wasson J, Baz P et al. (2004). Diabetes mellitus and optic atrophy: A study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89(4): 1656–1661. doi: 10.1210/jc.2002-030015.
9. Plantinga RF, Pennings RJ, Huygen PL. (2008). Hearing impairment in genotyped Wolfram syndrome patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 117: 494–500.
10. Rando TA, Horton JC, Layzer RC. (1992). Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology*. 42: 1220–1224.
11. Swift RG, Sadler DB, Swift M. (1990). Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *The Lancet*. 336(8716): 667–669. doi: 10.1016/0140-6736(90)92157-D.
12. Urano F. (2016). Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Current Diabetes Reports*. 16(1): 1–8. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6.
13. Viswanathan V, Medempudi S, Kadiri M. (2008). Wolfram syndrome. *J Assoc Physicians India*. 56: 197–199.
14. Zmyslowska A, Fendler W, Niwald A. (2015). Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. 38: e36–e37.
15. Zmyslowska A, Fendler W, Szadkowska A. (2015). Glycemic variability in patients with Wolfram syndrome is lower than in type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 52: 1057–1062.

Відомості про авторів:

Ризничук М.О. — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медично генетики ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Пішак В.П. — д.мед.н., проф., академік Національної академії педагогічних наук України, м. Київ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Крецу Т.М. — зав. відділенням дитячої ендокринології Обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Дмитрук В.П. — лікар-ендокринолог дитячий відділення дитячої ендокринології Обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Костів М.І. — лікар-ендокринолог дитячий консультативно-діагностичного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2019 р., прийнята до друку 16.05.2019 р.

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).
Регістрація 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

УДК 616.5-006.38+(477.86)+616-006.38

**Н.М. Фоменко¹, О.Б. Синоверська¹, О.Л. Цимбаліста¹,
З.В. Вовк¹, Т.Г. Березна¹, Я.В. Семкович¹, В.Б. Сем'янчук¹,
О.С. Бобрикович¹, Ю.С. Томащук²**

Нейрофіброматоз I типу на Прикарпатті. Випадок гігантської нейрофіброми у дитини

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):75-78; doi 10.15574/SP.2019.100.75

For citation: Fomenko NM, Synoverska OB, Tsybalista OL, Vovk ZV et al. (2019). Neurofibromatosis type I in the Precarpathian region. The case of giant neurofibroma of a child. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 75-78. doi 10.15574/SP.2019.100.75

Мета: проаналізувати клініко-фенотипові та генеалогічні дані у хворих з нейрофіброматозом I типу; розрахувати популяційну частоту захворювання та частоту мутацій *de novo* на Прикарпатті.

Матеріали і методи. Проаналізовані випадки нейрофіброматозу I типу за період з 1998 по 2018 рр., що зареєстровані в обласному медико-генетичному центрі, карти стаціонарних хворих окремих пацієнтів, які лікувалися в онкогематологічному відділенні. У роботі використано наступні методи: клініко-генеалогічний, загальноклінічні, рентгенологічні, у т. ч. комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія, статистичні методи.

Результати. Нейрофіброматоз I типу діагностовано у 75 сім'ях. Питома вага та частота мутацій *de novo* в етіології захворювання є досить високою: 65% та $7,59 \times 10^{-5}$ відповідно. У значній кількості випадків (38%) діагноз встановлено досить рано, до семирічного віку, коли ще немає повної клінічної картини. Описано випадок гігантської нейрофіброми плеча, шиї з поширенням у плевральну порожнину та середостіння, у поєднанні з гамартоматозними вогнищами у головному мозку у дитини раннього віку.

Висновки. Нейрофіброматоз I типу є найбільш поширеним факоматозом на Прикарпатті. У більшості випадків захворювання виникає внаслідок мутацій *de novo* (65%), що може бути використано для оцінки мутагенного впливу довкілля.

Ключові слова: нейрофіброматоз, діти, мутації *de novo*, Прикарпаття.

Neurofibromatosis type I in the Precarpathian region. The case of giant neurofibroma of a child

N.M. Fomenko¹, O.B. Synoverska¹, O.L. Tsybalista¹, Z.V. Vovk¹, T.H. Berezna¹, Ya.V. Semkovych¹, V.B. Semianchuk¹, O.S. Bobrykovych¹, Yu.S. Tomashchuk²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine²Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Aim of research. To analyse phenotypic and genealogic data of patients with neurofibromatosis. To calculate the disease population frequency and *de novo* mutation rate in the Precarpathian region.

Materials and methods. The study has analysed the cases of NF in the period from 1998 to 2018 registered in the Regional Centre of Clinical Genetics, medical records of certain hospital patients who received medical treatment in onco-hematology unit. Methods applied in the study: clinical genealogic; general clinical; radiological, including computer or magnetic resonance tomography; statistical.

Results. During the period under study, 75 families were diagnosed with neurofibromatosis. The specific gravity and *de novo* mutation rate in etiology of the disease are rather high: 65% and 7.59×10^{-5} respectively. In significant percentage of cases (38%) the diagnosis was determined quite early, before the age of seven, when a full clinical picture is unavailable. The research describes the case of a giant neurofibromatosis of shoulder and neck spreading into pleural cavity and interpleural space in combination with hamartoma sites in the brain of a young child.

Conclusions. Neurofibromatosis is the most widely spread phacomatosis in the Precarpathian region. In most cases the disease occurs as a result of *de novo* mutation (65%), which can be used to determine the mutagenic environmental influence.

Key words: neurofibromatosis, children, *de novo* mutations, the Precarpathian region.

Нейрофіброматоз I типа в Прикарпатті. Случай гигантской нейрофибромы у ребенка

Н.М. Фоменко¹, О.Б. Синоверська¹, О.Л. Цимбаліста¹, З.В. Вовк¹, Т.Г. Березна¹, Я.В. Семкович¹, В.Б. Сем'янчук¹, О.С. Бобрикович¹, Ю.С. Томащук²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Цель: проаналізувати клініко-фенотипові та генеалогічні дані у хворих з нейрофіброматозом I типу; розрахувати популяційну частоту захворювання та частоту мутацій *de novo* в Прикарпатті.

Матеріали і методи. В роботі проаналізовані випадки нейрофіброматозу I типу за період з 1998 г. по 2018 г., які зареєстровані в обласному медико-генетичному центрі, карти стаціонарних хворих окремих пацієнтів, які лікувалися в онкогематологічному відділенні. В роботі використано наступні методи: клініко-генеалогічний, загальноклінічні, рентгенологічні, у т.ч. комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія, статистичні методи.

Результати. Нейрофіброматоз I типу діагностовано в 75 сім'ях. Удельний вес та частота мутацій *de novo* в етіології захворювання достатньо високи: 65% і $7,59 \times 10^{-5}$ відповідно. В значительном количестве случаев (38%) диагноз поставлен достаточно рано, до семилетнего возраста, когда еще нет полной клинической картины. Описан случай гигантской нейрофибромы плеча, шеи с распространением в плевральную полость и средостение, в сочетании с гамартоматозными очагами в головном мозге у ребенка раннего возраста с нейрофиброматозом.

Выводы. Нейрофиброматоз I типа является наиболее распространенным факоматозом в Прикарпатті. В большинстве случаев заболевание возникает вследствие мутаций *de novo* (65%), что может быть использовано для оценки мутагенного воздействия окружающей среды.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, дети, мутации *de novo*, Прикарпатті.

Вступ

Нейрофіброматоз Реклінгхаузена (НФ) — найбільш поширене захворювання із групи факоматозів або нейрокутанних синдромів. Це різноманітна група системних захворювань спадково детермінованого характеру, основними клінічними проявами яких є пігментні, депігментні та судинні плями у поєднанні з пухлиноподібними утвореннями шкіри, судин, центральної і/або периферичної нервової системи. Термін «факоматоз» походить від слова (*phakos* — пляма), вперше був запропонований голландським офтальмологом I Van der Ноега. У свою чергу термін «нейрофіброматоз» відображає одну з найбільш характерних ознак даного факоматозу — фіброматозні ураження нервової системи.

Номер за каталогом ОМІМ (on-line Mendelian Inheritance in Man): 162200. Тип успадкування аутосомно-домінантний з високою пенетрантністю та варіабельною експресивністю патологічного гена. Уперше захворювання описано у 1882 році німецьким патологоанатомом Ф.Д. Реклінгхаузенем. Нейрофіброматозу Реклінгхаузена притаманні значний клінічний поліморфізм та генетична гетерогенність. Більшість авторів [1,2,4,6,7] виділяють периферичний класичний НФ, або нейрофіброматоз I типу (НФ1), та центральний, або нейрофіброматоз II типу (НФ2). За каталогом Viktor A. McKusick [8] виділяється ще чотири форми атипичного НФ. Етіологічно НФ1 пов'язаний з мутацією гена, що локалізований на довгому плечі 17 хромосоми (17q11.2) та кодує синтез білка нейрофіброміну. Останній є супресором пухлин, слугує регулятором проліферації та диференціації багатьох клітин. При утворенні патологічного нейрофіброміну відбувається неконтрольована проліферація в окремих нейронах, клітинах глії, швановських клітинах та меланоцитах [3,9]. Морфологічним субстратом НФ є гамартоми, які мають ектодермальне походження, розміщені переважно у нервовій тканині та шкірі і мають бластоматозні тенденції [1,2,6,10]. Прогноз захворювання залежить від ступеня прояву клінічних ознак. За наявності великої кількості туморозних утворів та локалізації їх у життєво важливих органах є дуже серйозним. Крім того, останнім часом у літературі з'явилось багато повідомлень про розвиток злякисних пухлин у хворих на НФ1 [3,5]. У зв'язку із значним поширенням даного захворювання та наявністю в окремих хворих важких та ускладнених

форм, вивчення та опис випадків НФ у різних популяціях є надзвичайно актуальним.

Мета: проаналізувати клініко-фенотипові та генеалогічні дані у хворих з НФ1; обчислити популяційну частоту захворювання та частоту мутацій *de novo* на Прикарпатті; описати складний клінічний випадок НФ1 у дитини раннього віку.

Матеріал і методи досліджень

Були проаналізовані випадки НФ1 за період з 1998 по 2018 рр., що зареєстровані в обласному медико-генетичному центрі, карти стаціонарних хворих окремих пацієнтів, які лікувались в онкогематологічному відділенні. У роботі використано наступні методи: клініко-генеалогічний з цілеспрямованим пошуком характерних фенотипових ознак захворювання; загальноклінічні; рентгенологічні, у т.ч. комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія (МРТ); статистичні методи (розрахунок популяційної частоти захворювання, частоти мутацій *de novo* за методом Курта Брауна [6].

При встановленні діагнозу найбільш характерними клініко-фенотиповими ознаками НФ1 вважались: множинні пігментні плями діаметром 5 мм і більше у кількості не менше п'яти-шести до пубертату та більшого розміру (>15 мм) у постпубертатному періоді; дві або більше фіброми будь-якого типу або одна плексиформна; дрібні пігментні плями з характерною локалізацією у пахвинних ділянках, гліома зорового нерва, дисплазія клиновидної кістки та інші скелетні деформації, вузлики Ліша на райдужній оболонці, наявність НФ1 у родичів першого ступеня спорідненості. Для встановлення діагнозу необхідно мати не менше двох з названих ознак (використано рекомендації міжнародних експертів з нейрофіброматозу щодо діагностики даного захворювання) [3,7,10].

Більшість хворих та членів їхніх родин оглянуті та проконсультовані особисто авторами. 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

За період, що аналізується, НФ1 діагностовано у 75 сім'ях, з них у 26 (34,6%) випадках були успадковані форми та у 49 (65%) випад-

ках — захворювання, що виникли внаслідок мутацій *de novo*. Частота захворювання на Прикарпатті становить 1:4080, тобто корелює з даними інших авторів — 1:3500 — 1:4100 [1,2,4,8]. Частота мутацій *de novo* у Прикарпатській популяції становить $7,59 \times 10^{-5}$, тобто є дуже високою, про що повідомляють більшість авторів [1,2,6]. Зокрема наводяться дані щодо частоти нових мутацій у різних популяціях від $4,4 \times 10^{-5}$ до $1,0 \times 10^{-4}$. Щодо успадкованих форм, за нашими даними, в одному родоводі захворювання прослідковується у п'яти поколіннях, у чотирьох — у трьох поколіннях, у решті успадкованих випадків — у двох поколіннях. Вік маніфестації основних проявів захворювання, за нашими даними, коливався від перших місяців життя до 20–25 років. Діагноз НФ1 нами вперше було встановлено у чотирьох дітей у віці до одного року, у 11 дітей у віці 1–3 роки, у 14 дітей — у віці 4–7 років, тобто досить рано. Однак більшість випадків захворювання було діагностовано у шкільному віці: у 7–14 років — 29 випадків та решта 17 випадків верифіковано у віці старше 14 років. Слід зазначити, що клініко-фенотипові ознаки мали значну варіабельність навіть в умовах одного родоходу. Наприклад, в одному родоводі у пробанда віком п'ять років був важкий торпідний до антиконвульсантів судомний синдром, з приводу чого хворий лікувався у неврологічному відділенні. Після огляду генетика (один із авторів) було знайдено поодинокі невеликі пігментні плями, запідозрено НФ. Вирішальним у діагностиці на клініко-фенотиповому рівні виявився фенотип матері, яка мала численні нейрофіброми та велику кількість пігментних плям по всьому тілу. У подальшому (через два роки) у пробанда була виявлена нейрофіброма у паховій ділянці, а за даними МРТ — гамартомні вогнища у головному мозку.

Наводимо власне спостереження хворого з НФ1 у зв'язку з наявністю в нього гігантської пухлини (нейрофіброми). Хлопчик народився від другого шлюбу у здорової жінки (від першого шлюбу є двоє здорових дітей). Батько дитини хворий на НФ1, має встановлену інвалідність. Дитина була направлена до гематолога у віці 2 роки 1 місяць зі скаргами на появу пухлиноподібного утвору шії, плеча, надключичної ділянки. Сімейним лікарем запідозрено генералізований лімфаденіт, лімфому. Після проведеного обстеження, консультації генетика на підставі характерних змін з боку

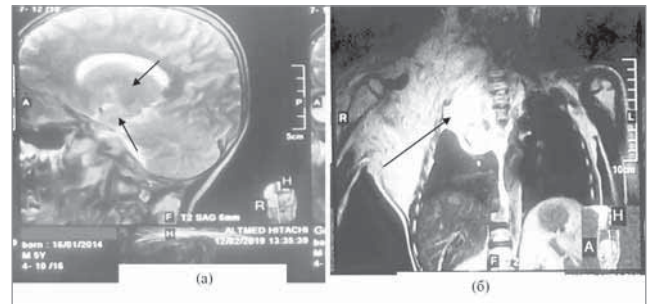


Рис. 1. МРТ головного мозку (а): гамартоматозні вогнища у білій речовині головного мозку; МРТ шії та грудної клітки (б): візуалізується гігантська нейрофіброма з поширенням у праву плевральну порожнину з частковим колабуванням правої легені

шкіри (наявність великих плям кольору кави з молоком, переважно у ділянці пухлини, неоднорідність пухлинного утвору) та на підставі генеалогічного анамнезу (НФ у батька) був встановлений діагноз НФ I типу. За даними УЗД пухлинний утвір виявився конгломератом окремих лімфовузлів, структурно змінених з ознаками кровопостачання без ознак розрідження, не виключались множинні нейрофіброми. У віці 2 роки 5 місяців дитина консультована в Національному інституті раку, після біопсії пухлини та гістологічного дослідження підтвердили діагноз НФ. Хворому проведено МРТ головного мозку у віці 4 роки 2 місяці (рис. 1, а): виявлено множинні осередки гамартоматозної дисплазії білої речовини головного мозку, гліому зорового перехрестя. За допомогою МРТ пухлиноподібного утвору шії та грудної клітки (рис. 1, б) діагностовано гігантську нейрофіброму шії, правого плеча і плечового сплетіння з поширенням у праву половину грудної порожнини та м'які тканини верхньої правої кінцівки.

Дитині оформлено соціальну допомогу по інвалідності. При огляді дитини в динаміці у віці 5 років (рис. 2, а, б, в) відмічено значне збільшення пухлини, що спричиняє виразну асиметрію шії, плеча та надключичної ділянки з ознаками утрудненого венозного та лімфатичного відтоку у місці пухлини: права верхня



Рис.2. (а, б, в). Хворий з нейрофіброматозом I типу у віці 5 років: гігантська нейрофіброма шії, плеча справа з порушенням венозного та лімфовідтоку. Велика пігментна пляма у тій самій ділянці. Значна деформація та асиметрія грудної клітки

кінцівка набрякла, ціанотична, холодна на дотик, у правій плевральній порожнині наявний випіт, права легень частково колобована.

У дитини наявні порушення функції опорно-рухового апарату та органів середостіння. У динаміці збільшилась кількість пігментних плям, дрібних нейрофібром та гамартоматозних утворів у мозку за даними повторно проведеної МРТ. Дитина госпіталізована в онкогематологічне відділення з метою проведення консервативної протипухлинної терапії, оскільки пухлина є неоперабельною та швидко прогресуючою. Лікування проводиться за європейським протоколом ГРОН, який затверджений Міжнародною асоціацією дитячих онкологів (SIOP), 2004 р. Протокол передбачає дві фази — індукційну та консолідуєчу, після кожної з них проводиться МРТ-контроль з метою моніторингу ефективності лікування. За основу взято два препарати — вінкрістин і карбоплатин, що вводяться внутрішньовенно. На тлі проведеної хіміотерапії (на даний час здійснено 10 введень даних препаратів) відмічається зменшення венозного застою у правій верхній кінцівці та зменшення розмірів

пухлини. Заплановано продовження курсів хіміотерапії до 85 введень. У випадку недостатнього ефекту дитина буде переведена на трьохкомпонентну терапію з додатковим включенням препарату етопозид.

Отже, наведений випадок НФ відповідає високій експресивності патологічного гена, клінічним виявом чого є значні бластоматозні тенденції з боку пухлин, що ускладнює прогноз у даному випадку.

Висновки

1. Нейрофіброматоз I типу є найбільш поширеним факоматозом на Прикарпатті. У зв'язку із серйозним прогнозом захворювання необхідні якісна диспансеризація хворих із залученням мультидисциплінарної команди лікарів та подальший пошук ефективних комплексних програм їх лікування та реабілітації.

2. У більшості випадків захворювання виникає внаслідок мутацій *de novo* (65%), що може бути використано для оцінки мутагенного впливу довкілля.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bondarenko ES. (2003). Facomatosis in children. Moscow: TSOLIUV: 63. [Бондаренко ЕС. (2003). Факоматозы у детей. Москва: ЦОЛИУВ: 63].
- Bochkov NP. (2006). Clinical genetics. Moscow. GEOTAR-MEDIA: 480. [Бочков НП. (2006). Клиническая генетика. Москва: GEOTAR-Медиа: 480].
- Dudnyk VM, Furman VG, Demianyshyna VV. (2017). Clinical features of neurofibromatosis type 1 in children: association with primitive neuroectodermal tumor. *Perinatologiya i pediatriya*. 4(72): 106–114. [Дудник ВМ, Фурман ВГ, Демяшина ВВ. (2017). Клінічні особливості нейрофіброматозу 1 типу у дітей: асоціація з примітивною нейроектодермальною пухлиною. *Перинатологія та педіатрія*. 4(72): 106–114]. <https://doi.org/10.15574/PP2017.72.106>
- Kvashnitsky MV. (2002). History of knowledge of neurofibromatosis. *Hospital Surgery*. 4: 92–95 [Квашницький МВ. (2002). Історія пізнання нейрофіброматозу. *Шпитальна хірургія*. 4: 92–95].
- Kens AA, Kens A-M A. (2018). Malignant neurofibroma (neurogenic sarcoma) of the breast (description of the clinical case). *Lviv Clinic Bulletin*. 1–2 (21–22): 57–59. [Кенс АА, Кенс А-М А. (2018). Злоякісна нейрофіброма (нейрогенна саркома) грудної залози (опис клінічного випадку). *Lviv Clinic Bulletin*. 1–2 (21–22): 57–59]. <https://doi.org/10.25040/lkv2018.01.057>
- Vogel F, Motulski A. (1989). *Genetics of man*, Vol. II. Moscow: MIR: 376 [Фогель Ф, Мотульски А. (1989). *Генетика человека*. Т. II. Москва: Мир: 376].
- Fomenko NM., Tsimbalista OL, Matviyev LE. et al. (2010). Facomatosis in the Precarpathian population. *Ultrasonic perinatal diagnosis*. 29: 65–70. [Фоменко НМ, Цимбаліста ОЛ, Матвійєв ЛЕ і співавт. (2010). Факоматоз у Прикарпатській популяції. *Ультразвукова перинатальна діагностика*. 29: 65–70].
- Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. (2011). The pathoetiology of neurofibromatosis. *Am J. Pathol*. 178 (5): 1932–1939.
- McKusick VA. (1992). *Mendelian Inheritance in Man*. 10-th Ed. Boltimor: 1–2: 2320.
- Viskochil D (editor.). (2010). *Neurofibromatosis 1: Current Issues in Diagnosis, Therapy, and Patient Management*. Denver: Mountain States Genetic Foundation.

Відомості про авторів:

- Фоменко Надія Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-6992-9182>
- Цимбаліста Ольга Леонтівна** — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>
- Синюверська Ольга Богданівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>
- Семкович Ярослав Васильович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-8319-022X>
- Вовк Зоряна Василівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <http://orcid.org/0000-0001-8342-2572>
- Березна Тамара Григорівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>
- Сем'янич Віра Богданівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-3631-9799>
- Бобрикович Ольга Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО «Івано-Франківський НМУ». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6095-3319>
- Томашук Юрій Степанович** — лікар-онколог онкогематологічного відділення Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Євгена Коновальця, 132.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2019 р., прийнята до друку 17.04.2019 р.

УДК 616.216.1-002-053.2-085:615.837.3

В.В. Бережний
Сучасні технології
у лікуванні риносинуситів у дітей (лекція)

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

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):79-87; doi 10.15574/SP.2019.100.79

For citation: Berezhnii VV. (2019). Modern Technologies in Rhinosinusitis Treatment in Children (lecture).

Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 79-87. doi 10.15574/SP.2019.100.79

Показано сучасні підходи до діагностики і лікування риносинуситів у дітей. Для лікування запальних процесів носоглотки використовується велика кількість препаратів без доведеної ефективності і переваг одного над іншим. Зростання резистентності бактерій до антибіотиків, вірусних інфекцій — до противірусних препаратів, поліпрагмація диктують необхідність використання нових технологій у лікуванні захворювань носоглотки у дітей. У практичну діяльність лікарів для лікування гострих риносинуситів, аденоїдитів та секреторних середніх отитів у дітей останнім часом впроваджуються різні препарати з доведеною ефективністю. У лікуванні алергічних риносинуситів ефективними є інтраназальні кортикостероїди та елімінаційна терапія морською водою.

Ключові слова: діти, риносинусит, колоїдні розчини та наночастинки срібла, іригаційна терапія, інтраназальні кортикостероїди.

Modern Technologies in Rhinosinusitis Treatment in Children (lecture)*V.V. Berezhnii*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Modern approaches to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis in children are outlined. For inflammation of nasopharynx treatment, a large number of drugs are used without proven effectiveness and advantages of one over the other. The growth of bacterial resistance to antibiotics, viral infection resistance to antiviral drugs, and polypharmacy dictate the need to use new technologies for treatment of nasopharynx diseases in children. The practice of doctors for the treatment of acute rhinosinusitis, adenoiditis and secretory otitis media in children has recently started to introduce various drugs with proven effectiveness. In treatment of allergic rhinosinusitis, intranasal corticosteroids and elimination therapy with seawater are effective.

Key words: children, rhinosinusitis, colloidal solutions and silver nanoparticles, irrigation therapy, intranasal corticosteroids.

Современные технологии в лечении риносинуситов у детей (лекция)*V.V. Berezhnii*

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

Показаны современные подходы к диагностике и лечению риносинуситов у детей. Для лечения воспалительных процессов носоглотки используется большое количество препаратов без доказанной эффективности и преимуществ одного над другим. Рост резистентности бактерий к антибиотикам, вирусной инфекции — к противовирусным препаратам, полипрагмация диктуют необходимость использования новых технологий при заболеваниях носоглотки у детей. В практическую деятельность врачей для лечения острых риносинуситов, аденоидитов и секреторных средних отитов у детей в последнее время внедряются различные препараты с доказанной эффективностью. В лечении аллергических риносинуситов эффективным являются интраназальные кортикостероиды и элиминационная терапия морской водой.

Ключевые слова: дети, риносинусит, коллоидные растворы и наночастицы серебра, ирригационная терапия, интраназальные кортикостероиды.

Гострий інфекційний риносинусит

Одними з найбільш частих у дітей є захворювання, викликані інфекціями верхніх дихальних шляхів, з проявами гострого риносинуситу (ГРС), аденоїдиту та тонзилофарингіту. Основними збудниками респіраторних захворювань із розвитком ГРС — до 80–90% випадків — вважається вірусна інфекція (вірус грипу типу А (H1N1, H3N2) і В, рино-, адено-, корона-, бокавіруси). Повторні епізоди вірусної інфекції у дітей, особливо дошкільного віку, призводять до формування хронічної патології носа та приносівих пазух (ПНП), аденоїдиту, тонзилофарингіту. Такі діти формують контингент так званих «дітей, що часто хворіють». Вторинна бактеріальна інфекція ПНП після перенесеної гострої респіраторної інфекції розвивається у 5–10% дітей. Серед бактеріальних збудників

ГРС у дітей найчастіше виявляють *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. За даними С.М. Пухика (2013), при аденоїдитах бактеріальний спектр збудників дещо інший: домінують стафілококи — *S. aureus*, *S. epidermidis* — 34,4% випадків, рідше виявляються стрептококи (27,7%), клебсієли (24,7%), ешерихії (20,8%). Висока частота інфекційних захворювань респіраторного тракту збільшує етіологічне значення опортуністичних інфекцій (герпес, хламідії, мікоплазми), нашарування бактеріальних інфекцій з різними варіантами мікст-інфекції, що потребує розробки нових підходів до лікування, призначення адекватної етіопатогенетичної терапії з виключенням можливості розвитку резистентності збудників до призначених препаратів. Неадекватне лікування респіраторної

інфекції у дітей сприяє появі ускладнень та хронізації патологічного процесу в носоглотці.

За сучасними уявленнями, ГРС характеризується запаленням слизової оболонки носа та ПНП. Без попереднього риніту ураження пазух не виявляється.

До факторів ризику розвитку ГРС у дітей відносять наявність аденоїдних вегетацій, порушення анатомічної структури носа — викривлення носової перетинки, вузькість носових ходів, атрезія хоан. Гострий риносинусит має здебільшого катаральне ураження слизової оболонки порожнини носа та ПНП, переважно верхньощелепних, та решітчастого лабіринту (понад 90% випадків), значно рідше — лобних (фронтит) і клиноподібних пазух, які анатомічно розвиваються у дітей після першого року життя. Тому в перші два роки життя у дітей найчастішою формою ГРС є етмоїдит, оскільки решітчастий лабіринт у них практично сформований. У дітей старше двох років вже можна виявити запалення верхньощелепної пазухи (гайморової) або комбіноване — з етмоїдитом [11]. Наявність аденоїдних вегетацій призводить до блокування просвіту хоан та порушення вентиляції порожнини носа. За величиною розрізняють аденоїди I, II та III ступеня.

Крім риногенного механізму розвитку ГРС виділяють гематогенний, одонтогенний і травматичний. Розрізняють гострий, підгострий та хронічний перебіг риносинуситу. Можливі рецидиви захворювання 1–2 рази на рік.

Відповідно до Європейських рекомендацій з риносинуситу (European position papers on rhinosinusitis and nasal polyps. EPOS 2012), ГРС може бути вірусним, з тривалістю симптомів від 10 днів до 12 тижнів, поствірусним, з посиленням симптомів після п'яти днів лікування та збереженням їх після 10 днів, та гострим бактеріальним [13].

Клінічна картина ГРС залежить від перебігу хвороби. Виділяють легкий, середньоважкий та важкий перебіг з ураженням декількох структур верхніх дихальних шляхів і гнійно-септичним ускладненням. До великих клінічних ознак ГРС відносять підвищення температури тіла, закладеність носа, постназальне затікання слизово-гнійних виділень, біль або тиск у ділянці обличчя, втрату нюху. Із малих ознак виділяють кашель, головний біль, неприємний запах з рота, загальну слабкість. Риноскопична картина ГРС залежить від віку хворих дітей та характеризується набряком, гіперемією слизової оболонки порожнини носа, виділеннями

із носа (слизові, слизово-гнійні, рідкі, густі, наявність кірок).

Діагноз ГРС встановлюється на підставі анамнестичних і клінічних даних та не потребує додаткових методів дослідження. Рентгенографія ПНП не є основним діагностичним методом у зв'язку з незначною кількістю хворих, які мають зміни на рентгенограмах, та великою кількістю хибно позитивних або хибно негативних результатів. Одностаєності щодо доцільності використання цього методу для діагностики ГРС серед науковців немає.

Ультразвукова діагностика (УЗД) ПНП вважається недостатньо інформативним методом та потребує спеціальної підготовки лікаря. Комп'ютерна томографія (КТ) має значні переваги порівняно з рентгенографією та УЗД, але не рекомендується як рутинний, первинний метод діагностики ГРС і використовується тільки за підозри на ускладнений перебіг та неефективність лікування. Інший високочастотний метод обстеження — магнітно-резонансна томографія (МРТ) — також має обмеження для широкого використання в практичній педіатрії.

Нерідко риносинусит має поєднаний перебіг із запаленням глоткового мигдалика — аденоїдитом. При первинному розвитку запалення в глотковому мигдалику створюються умови для виникнення риносинуситу внаслідок блоку носоглотки збільшеним глотковим мигдаликом. При цьому погіршуються носове дихання і вентиляція носових пазух. Діти переважно дихають ротом, особливо під час сну, наявне хрипіння. Дихання ротом призводить до недостатнього зволоження повітря, зігрівання та очищення, постійного охолодження порожнини рота. У дітей виникає гугнявість голосу. Утруднене носове дихання призводить до венозного застою в мозкових оболонках, порушення пам'яті та інтелекту.

При огляді ротоглотки на задній стінці виявляються слизові або слизово-гнійні виділення, їх затікання в роту та гортанну частину глотки призводить до появи продуктивного кашлю, переважно в нічний або ранковий час. У дітей порушується сон, виникають нічні страхи. У дітей з аденоїдитом та риносинуситом може розвиватися запалення середнього вуха, що призводить до туговухості. У хворих має місце *habitus adenoids*, порушення прикусу, виникає больовий синдром, головний біль у ділянці лоба або пазухи, що посилюється під час нахилу голови. При хронічному перебігу

виникає субфебрильна температура, риноскопічні та фарингоскопічні зміни як при гострому запаленні. Можливий синдром обструктивного апное уві сні. Діагностичним методом для виявлення аденоїдиту є ендоскопічне дослідження порожнини носа і носової частини глотки.

Гострий риносинусит може трансформуватись у гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС), і клінічна діагностика його має труднощі. Деякі клінічні симптоми, такі як гнійні виділення із носових ходів, підвищення температури тіла, біль у проекції ПНП, не дають можливості проводити диференціальну діагностику між вірусною і бактеріальною етіологією захворювання. Бактеріальна інфекція може приєднатися в будь-який час у хворих на вірусний риносинусит. Певне значення мають підвищена ШОЕ та рівень С-реактивного протеїну. При бактеріологічному дослідженні виділень із носа у хворих на ГРС найчастіше виділяють *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, але для бактеріологічного дослідження найдоцільніше проводити забір матеріалу із середнього носового ходу під контролем ендоскопії.

Ускладнення ГРС:

- орбітальні;
- інтракраніальні;
- кісткові.

Із орбітальних ускладнень виділяють тромбоз кавернозного синусу, орбітальний та субперіостальний абсцес, орбітальний целюліт. Типовими ознаками орбітального целюліту є кон'юнктивальний набряк (хемоз), протрузія очного яблука (проптоз), очний біль, біль при доторку до ока. Висока лихоманка, зсув лейкоцитарної формули вліво свідчать про формування абсцесу. Серед інтракраніальних ускладнень розрізняють епі- або субдуральні абсцеси, менінгіт, тромбоз синусів тощо. При кісткових ускладненнях можливі прояви остеомиєліту фронтальних кісток та розвиток вогнищевої неврологічної симптоматики: параліч III, VI або VII черепних нервів [18].

Клінічна картина хронічного риносинуситу (ХРС) певною мірою залежить від етіологічних факторів, форми хронічного риніту — хронічний катаральний риніт, гіпертрофічний риніт, атрофічний (субатрофічний, дистрофічний, кавернозний) риніт [11]. У переважній більшості хворих на ХРС зустрічається хронічний гайморит.

У дітей з ХРС виникають утруднення носового дихання різного ступеня, виділення

з порожнини носа (слизові, слизово-гнійні), біль у ділянці ПНП, закладеність носа, сухий кашель вночі та вдень. Можливе підвищення температури до субфебрильних цифр, порушення сну, головний біль, зниження нюху. Слизова оболонка порожнини носа гіперемована, набрякла, у порожнині носа наявний патологічний вміст.

У хворих на хронічний гіпертрофічний риніт (ХГР) розрізняють дифузну та обмежену гіперплазію, фіброзну, поліпоподібну, сосочкову, кавернозну, кісткову і змішану [11]. Етіологічними факторами захворювання можуть бути гриби роду *Aspergillus*, або плісняві гриби, які призводять до розвитку міцетоми ПНП — найпоширеніша форма мікозу ПНП, за якої на тлі зниження пневматизації пазухи виявляються кальцифікати.

Клінічними ознаками ХГР є головний біль, який призводить до порушення сну, зменшення працездатності дітей у школі та вдома. Захворювання може поєднуватись з фарингітом, запаленням нижніх дихальних шляхів. Діагноз підтверджується проведенням передньої і задньої риноскопії.

У хворих на хронічний атрофічний риніт виявляються атрофічні зміни у слизовій оболонці, яка при риноскопії має ціанотичний колір, та розміщені на ній жовтуваті кірки. При кавернозній формі ХГР носові раковини збільшені з рівною поверхнею. Для діагностики ХГР потрібна обов'язкова консультація отоларинголога [11].

Диференціальна діагностика ХРС найчастіше проводиться з муковісцидозом, за якого мають місце ознаки ХРС з утворенням носових поліпів, а також із вазомоторним та алергічним ринітом.

Лікування ГРС інфекційної природи

Враховуючи, що ГРС виникає внаслідок гострої вірусної інфекції, призначення антибіотиків з першого дня захворювання недоцільне. Серед препаратів, які використовуються для лікування ГРС, перевага повинна надаватися тому, який має протівірусну активність, суттєво знижує ризик розвитку бактеріальних інфекцій і ускладнень, скорочує термін захворювання без розвитку резистентності та токсичних проявів, зменшує поліпрагмазію.

Протягом майже 50-ти років у педіатричній та ЛОР-практиці використовується колоїдний водний розчин срібла для лікування захворювань носоглотки. Останнім часом новим технологічним підходом до лікування вірусних і бактеріальних захворювань у дітей є використання нанотехнологій із застосуванням мікро-

частинок срібла ppm (part per million), що дає можливість використовувати їх у лікуванні різних захворювань у дітей — риносинуситу, аденоїдиту.

Колоїдне срібло проявляє протимікробну дію, має широкий спектр противірусної, антибактеріальної та протигрибової активності. Іони срібла інактивують реплікацію вірусів грипу, ентеровірусів, аденовірусів. Внутрішньоклітинна взаємодія наночастинок срібла з вірусним геномом блокує реплікацію вірусу. Взаємодія наночастинок срібла з компонентами мембрани клітин слизової оболонки запобігає проникненню вірусу в цитоплазму. Таким чином, механізм дії колоїдного срібла дещо відрізняється від інших противірусних засобів (озельтамівір), які є інгібіторами нейрамінідази, беруть участь у реплікації вірусів грипу А і В, і від механізму дії препаратів-блокаторів М-2 каналів вірусів (амантадин та ін.) або інгібіторів вірусної ДНК-полімерази (ацикловір).

Антибактеріальна дія колоїдного срібла, бактеріостатична та бактерицидна реалізується за рахунок інгібіції ферментів дихального ланцюга всередині клітини, що призводить до порушення процесів окислення і загибелі бактерій. Колоїдні частинки срібла зв'язуються з нуклеїновими кислотами і таким чином порушують стабільність ДНК, у результаті чого мікроорганізми втрачають здатність до ділення [3]. Антимікробна дія колоїдного срібла поширюється на 650 видів бактерій.

У практичній діяльності для лікування верхніх дихальних шляхів також призначається дітям екстракт ісландського моху, який має протизапальну, антибактеріальну, імуностимулюючу дію, підвищує вологість слизової оболонки. У складі моху є мікроелементи (залізо, мідь, марганець, титан, нікель, хром, бор), вітаміни групи В (В1, В2, В12), аскорбінова та фолієва кислоти, дубильні речовини.

Іригаційна терапія і деконгестанти, топічні кортикостероїди при ГРС у дітей

Важливим фактором лікування ГРС у дітей є відновлення носового дихання шляхом видалення слизу або гнійних виділень із носових ходів іригаційними розчинами. Згідно з європейськими стандартами лікування ГРС (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps — EPOS) 2012 року, перевагу слід надавати гіпертонічним розчинам, які значно покращують мукоциліарний кліренс. Механізм дії назальних сольових розчинів полягає у розрідженні та евакуації носового секрету, пом'якшенні кірок, зволоженні слизової обо-

лонки носа, елімінації вірусів, бактерій, видаленні прозапальних медіаторів зі слизової оболонки, протинабрякової дії [1]. З цією метою можна застосувати нерозведену стерильну морську воду, багату на мікро- та макроелементи (натрій, хлор, калій, кальцій, магній). Завдяки природному осмотичному ефекту гіпертонічної морської води зменшується набряк слизової оболонки носа, відбувається очищення від патогенів та підвищується її вологість [10]. Використання іригаційної терапії сольовими розчинами у хворих на ГРС призводить до покращення реологічних властивостей назального секрету, зменшення інтенсивності симптомів закладеності носа та скорочення тривалості перебігу захворювання.

Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Гострий риносинусит», затвердженим наказом МОЗ України №85 від 11.02.2016 р., сольові розчини рекомендовано використовувати в закладах охорони здоров'я, які надають первинну, вторинну і третинну медичну допомогу.

У комплексному лікуванні хворих на ГРС призначаються назальні деконгестанти, які мають судинозвужувальний ефект, внаслідок чого зменшується гіперемія і набряк слизової оболонки, рівень назальної секреції, відновлюється відтік слизу із параназальних синусів. Вибір безпечного та ефективного деконгестанта, особливо у дітей раннього віку, має велике значення. Наш досвід використання місцевих судинозвужувальних препаратів при ГРС у дітей показав високу ефективність і безпечність α -1-адреноміметика з фенілефрином та диметинденом [2]. Фенілефрин у складі препарату стимулює α -1-адренергічні рецептори кавернозної венозної тканини слизової оболонки носа і не впливає на артеріальне русло, тобто не має системного ефекту, не призводить до морфологічного і функціонального пошкодження слизової оболонки носа і ПНП, не порушує функцію війчастого епітелію, не викликає реактивної гіперемії при відміні препарату, а диметинден — блокатор Н1-гістамінових рецепторів — має протиалергічний ефект.

При лікуванні хворих на риносинусит можуть бути використані також топічні глюкокортикостероїди (ГС) коротким курсом. Назальні топічні ГС мають протизапальну та протинабрякову дію. У клінічній практиці як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками пацієнтів віком від 12 ро-

ків з ГРС та гострими епізодами ринореї доцільно призначати мометазону фуроат, що володіє низькою біодоступністю та не має системної дії. Інтраназальний кортикостероїдний спрей інгібує IgE-опосередковане вивільнення гістаміну, що сприяє зменшенню набряку слизової оболонки носа і ПНП, що свідчить про його деконгестантний ефект, зменшенню проявів симптомів ГРС, важкості перебігу і тривалості захворювання.

Заслугове на увагу застосування мометазону фуроату для лікування секреторного середнього отиту у дітей. У дослідженні Ю.В. Гавриленка у пацієнтів відмічалось тривале зниження слуху, відчуття закладеності у вусі (у 63% дітей) або важкість у вусі чи голові (у 25% дітей), утруднення носового дихання, зміни показників тимпанометрії [5]. Результати дослідження показали достовірно кращу динаміку зменшення інтенсивності прояву основних симптомів захворювання у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку при лікуванні мометазону фуроатом порівняно з контрольною групою пацієнтів, які отримували стандартне лікування в комплексі з деконгестантами — розпилювання 0,05–0,01% ксилометазоліну.

Лікування ГБРС

Згідно з рекомендаціями IDSA, за підозри переходу риносинуситу з вірусного у бактеріальний (відсутність клінічного ефекту протягом 10 днів від початку захворювання, гарячка вище 39 °С, симптоми інтоксикації, гнійні виділення з носа, біль у ділянці ПНП, нові епізоди гарячки, головного болю, збільшення назальних виділень після типової вірусної інфекції, яка продовжується 5–6 днів і спочатку мала тенденцію до покращення (розвиток другої хвили захворювання)) рекомендується антибактеріальна терапія [17]. Для лікування ГБРС рекомендується застосовувати амоксицилін/клавуланат, особливо у регіонах з розповсюдженням інвазивних пеніцилін-резистентних штамів *S. pneumoniae*, $\geq 10\%$ пацієнтам з важким перебігом захворюванням (гарячка $\geq 39^\circ\text{C}$). Для емпіричної терапії недоцільно призначати макроліди, ко-тримаксозол, пероральні цефалоспорины другого, третього покоління. Антимікробну терапію дітям з ГБРС доцільно проводити протягом 10–14 днів. У якості додаткової терапії ГБРС рекомендується використовувати інтраназально фізіологічний чи гіпертонічний сольовий розчин, а також інтраназальні кортикостероїди, передусім за

наявності алергічного риніту в анамнезі. Пацієнтам з ГБРС не слід призначати топічні пероральні деконгестанти, антигістамінні препарати. Культуральне дослідження мазків з носоглотки не має ніяких підстав для мікробіологічної діагностики ГБРС. Доцільність отримання матеріалу для культурального дослідження із середнього носового хода з використанням ендоскопії у дітей не встановлено. Для діагностики ГБРС використовують КТ в аксилярній і коронарній проекціях з контрастною речовиною, а не МРТ.

Алергічний риніт

Одним із проявів ГРЗ є алергічний риніт (нежить) — алергічне запалення слизової оболонки носа і ПНП, обумовлене IgE-залежним механізмом, при контакті з алергенами. Виділяють вазомоторний та алергічний риніт (МКХ-10). У випадках, коли не доведений вплив алергенів, виділяють неалергічний риніт. Діагноз «Вазомоторний риніт» сьогодні майже не використовується. Неалергічний риніт обумовлений зміною температури повітря, вологості, атмосферного тиску, різкими запахами, впливом медикаментів (β -блокатори, нестероїдні протизапальні засоби) та інших факторів.

Варіанти перебігу АР:

- інтермітуючий (сезонний, епізодичний) — симптоми спостерігаються менше 4 днів на тиждень або менше 4 наступних тижнів;
- персистуючий (цілорічний, постійний) — стійке загострення триває більше 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів на рік.

Характер перебігу АР:

- легкий (симптоми виражені мінімально і не порушують активність протягом дня та сон, нормальна здатність до роботи і занять у школі);
- середнього ступеня або важкий (порушення сну та активності вдень, здатності до занять у школі, наявність симптомів алергічного риніту).

За перебігом захворювання: загострення, ремісія.

Ускладнення та коморбідні стани: риносинусит, назальний поліноз, секреторний отит, кон'юнктивіт, бронхіальна астма, атопічний дерматит, аномалія прикусу, гіпоосмія.

Етіологія АР

Гіперчутливість до алергенів домашнього, бібліотечного, промислового пилу, епідермісу та шерсті тварин, пир'я подушок, екскрементів кліщів, тварин, птахів, комах, пліснявих грибів.

Сезонний АР (поліноз) виникає за наявності алергії до пилку рослин, дерев (вільха, ліщина, береза, тополя тощо), злакових (тимофіївка, вівсяниця, жито тощо), бур'янів (амброзія, полин, лобода тощо). Поліноз виникає під час цвітіння рослин. Певне значення мають харчові алергени, особливо у дітей раннього віку.

Патогенез АР

Із факторів ризику має значення спадковість щодо алергічної патології та вплив інгаляційних алергенів навколишнього середовища. При контакті з алергеном відбувається активація Th-2-лімфоцитів розпізнання антигену з продукцією цитокінів (IL-4, IL-13) синтезом IgE і фіксацією їх на мембранах опасистих клітин і базофілів, що призводить до вивільнення медіаторів алергії — гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотриєнів з розвитком алергічного запалення — набряком слизової оболонки, гіперсекрецією слизу, виникненням свербежу, чихання і ринореї.

Клінічні прояви АР у дітей

Прозорі водянисті виділення із носової порожнини (ринорея), чихання, закладеність носа або піднебіння, можливий свербіж повік та сльозотеча, почервоніння очей, світлобоязнь. Порушення сну у вигляді безсоння або синдрому апное під час сну зустрічається у 40% дітей з АР [12]. У кожного 3-го хворого порушена здатність до навчання в школі; порушення поведінки пов'язане із сном — гіперактивність, емоційна лабільність, негативізм, агресія [19].

Дітей з АР умовно розподіляють на «чхальників» та «блокадників» [14]. «Чхальникам» притаманне пароксизмальне чихання, особливо зранку, сильний свербіж у носі, часто — кон'юнктивіт. У «блокадників» чихання рідке або відсутнє, виділення густого слизу, переважно із задньої частини носа, значне закладення носа. Свербіж у носі та кон'юнктивіт бувають рідко.

При подовженому перебігу АР з'являються інші симптоми: носові кровотечі, першіння в горлі, кашель, головний біль, прояви кон'юнктивіту, ознаки фаринголарингіту, зниження слуху, порушення сну [6].

Внаслідок стазу у періорбітальних венах можливе виникнення темних кругів під очима («алергічні окуляри»), періорбітального дерматиту.

Діагностика АР:

- наявність клінічних ознак захворювання;
- позитивні результати шкірних тестів з алергенами (прік-тест);

- позитивні провокаційні назальні тести для дітей старшого віку;
- виявлення алерген-специфічних IgE у сироватці крові;
- визначення еозинофілів у мазках із носових виділень;
- дані передньої риноскопії (набухання слизової оболонки носової перетинки, набряк нижніх і середніх носових раковин).

Лікування АР у дітей

Згідно з рекомендаціями ARIA (2008, 2010), у терапії АР необхідний ступінчастий підхід залежно від важкості перебігу захворювання (зволожувальні засоби, інтраназальні глюкокортикостероїди, антигістамінні препарати II покоління, деконгестанти, антилейкотриєнові препарати).

Елімінаційна терапія рекомендується пацієнтам з АР у вигляді носового душу (носочий лаваж, назальна іригація, промивання порожнини носа). Доведена ефективність і безпека назальної іригації, яка очищує слизову оболонку від слизу, кірок, алергенів, тригерів. З цією метою в педіатричній практиці широко застосовуються сольові гіпертонічні розчини морської води, які не мають побічних ефектів та можуть використовуватись у дітей різного віку. Солі і мікроелементи, що містяться у морській воді, відновлюють регенерацію клітин миготливого епітелію та його функцію, нормалізують секрецію назального слизу. Сольові розчини доцільно призначати у комбінації з іншими лікарськими препаратами, а також для зменшення використання назальних деконгестантів.

У лікуванні АР також використовуються назальні деконгестанти коротким курсом, не більше 3–7 днів, у комплексі з іншими препаратами при значній назальній обструкції. Системні деконгестанти показані тільки у дорослих пацієнтів як засоби «швидкої допомоги». Деконгестанти є засобом додаткової терапії, і тільки у тих пацієнтів, які не реагують швидко на топічні глюкокортикостероїди (ГКС), місцеві антигістамінні препарати (АГП) або їх комбінацію. Лікування більше 7–10 днів недоцільне через можливість виникнення ускладнень (тахіфілаксія, набряк слизової оболонки носа тощо).

Одним із безпечних препаратів для лікування АР є комбінований препарат, до складу якого входить фенілефрин, що вибірково стимулює 1-адренорецептори судинної стінки, кавернозних тіл, та диметинден малеат — бло-

Таблиця 1

Порівняння клінічної ефективності препаратів, що застосовуються для лікування алергічного риніту

Препарат	Пероральні Н-1 блокатори	Інтраназальні Н-1 блокатори	Інтраназальні ГКС	Деконгестанти	Інтраназальні кромони
Симптом:					
– ринорея	++	++	+++	0	+
– чхання					
– свербіж	++	++	+++	0	+
– закладеність					
– носа	++	++	+++	0	+
– кон'юнктивіт	+	+	+++	++++	+
	++	0	++	0	0
Початок дії	30 хв — 1 год	15 хв	5–2 год	5–15 хв	1 тиж
Тривалість	12–24 год	6–12 год	6–24 год	3–6 год	2–6 год

катор Н1-гістаміноих рецепторів [8,9]. Завдяки двом компонентам здійснюється судинозвужувальний, протинабряковий та протиалергійний ефект і може використовуватись для терапії АР легкого і середнього ступеня важкості з пролонгованим призначенням до двох тижнів. Ефективність поєднання фенілефрину і диметиндену показана при лікуванні гострих ринітів у дітей раннього віку з ГРВІ, стенозом гортані I–II ст. [2].

Використання антигістамінів у терапії АР

Антигістамінні препарати I покоління не рекомендуються для лікування АР у дітей, особливо раннього віку, оскільки мають побічні ефекти (седативна, холінергічна дія). При пероральному використанні АГП у хворих на АР зменшуються такі симптоми, як чихання, виділення з носа та свербіж, але вони мало впливають на закладеність носа.

Препаратами першого вибору є пероральні блокатори Н-1 рецепторів II покоління (левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, цетиризин) або ацелестин гідрохлорид назальний спрей.

Для лікування інтермітуючого і персистуючого АР у дітей широко використовується дезлоратадин (таблетки, сироп), який має потрійну дію – антиалергічну (гальмує вивільнення медіаторів запалення із опасистих (тучних) клітин (гістамін, лейкотриєн С4, простагландин D2, триптаза)), протизапальну (інгібує звільнення медіаторів хронічного запалення (цитокіни, IL-1,3,5,6,13, TNF, хемокіни, молекули адгезії)), селективно блокує Н-1 гістамінові рецептори і має меншу спорідненість до Н-2 і мускаринових рецепторів.

Велику доказову базу має цетиризин, який рекомендується для лікування пацієнтів із цілорічним АР, а також як додатковий засіб дітям з бронхіальною астмою у поєднанні з АР [7].

У дітей з персистуючим та інтермітуючим АР перевагу слід надавати оральним АГП II покоління, в той час як топічні ендоназальні Н-1 антигістамінні засоби у якості монотерапії недостатньо ефективні.

Інтраназальні ГКС у лікуванні АР у дітей

Інтраназальні ГКС розглядаються як високоефективний засіб першого ряду у лікуванні АР середньоважкого і важкого перебігу, в той час як пероральні ГКС не рекомендуються в терапії АР у дітей.

Інтраназальні ГКС є препаратами вибору і більш ефективні, ніж системні АГП та кромони (табл. 1).

Найбільш безпечним ГКС є мометазону фуруат, який має найменшу біодоступність <0,1% та найвищу афінність (споріднення) – 1235 до рецепторів ГКС (табл. 2) [16].

У літературі наводяться дані різних авторів щодо більш високої біодоступності будесоніду (34%), бекламетазону (44%), дексаметазону (понад 80%), тому перевага надається мометаметазону фуруату у зв'язку з його найменшою біодоступністю [12]. Мометазону фуруат не викликає атрофії слизової оболонки носа, затримку росту, не впливає на рівень кортизолу в сироватці крові та не пригнічує функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи [15].

Мометазону фуруат моногідрат показаний для лікування симптомів сезонного і цілорічного

Таблиця 2

Фармакологічні властивості глюкокортикостероїдів

Препарат	Афінність до рецепторів ГКС	Біодоступність
Мометазону фуруат	1235	<0,1%
Флутиказону пропіонат	813	<1,8%
Будесонід	258	11%
Тріамцинолону ацетонід	164	23%
Дексаметазон	100	>80%

го АР у дітей віком від двох років та для профілактики сезонного АР середньоважкого і важкого перебігу у дітей віком від 12 років. Препарат використовується у вигляді спрею назального або суспензії.

Використання топічних кромонів (кромоглікат натрію, недокроміл натрію). Ендонозальні кромони мають здатність до затримки дегрануляції опасистих клітин і використовуються як для лікування АР у хворих з виразною сенсibiliзацією до побутових та пилоквих алергенів, так і для попередження загострення захворювання.

Ендонозальні кромони менш ефективні, ніж інтраназальні кортикостероїди та Н-1 АГП. Клінічний ефект кромонів може бути підсиленним при поєднанні з АГП.

Антагоністи антилейкотриєнових рецепторів (ААР). Для лікування сезонного АР у дітей, а також у дітей дошкільного віку з персистуючим АР використовуються ААР (монтелукаст, монтел). У порівнянні з плацебо вони мають подібну до АГП ефективність, але менш ефективні, ніж ГКС. Одним із показань для призначення монтелукасту є поєднання бронхіальної астми із сезонним АР, який зменшує потребу в β_2 -агоністах короткої дії.

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) проводиться лікарем-алергологом за наявності алергії до домашнього пилу та при лікуванні пилкової алергії у дітей з АР у віці старше п'яти років. При цьому зменшується ризик формування бронхіальної астми.

Анти-IgE терапія (омалізумаб) призначається при важкому неконтрольованому перебігу атопічної бронхіальної астми у поєднанні з АР у дітей старше шести років.

Ступінчастий підхід до терапії АР

Тактика залежить від ступеня перебігу АР:

- 1-й ступінь: за належного перебігу захворювання призначають неседативні АГП, кромони (спрей, краплі, 2% розчин дітям старше 5 років). При алергічному кон'юнктивіті — очні краплі дітям старше 4 років, інтраназальні деконгестанти коротким курсом;
- 2-й ступінь: за середньоважкого або важкого перебігу АР показані неседативні АГП, рідко — інтраназально, додатково — топічні ГКС у середніх і високих дозах.

При всіх ступенях важкості АР використовуються інтраназально сольові розчини.

Важливе значення має попередження дії алергенів (пилку) у період цвітіння рослин. При сенсibiliзації до грибів потрібно уникати вологих приміщень, виключити із раціону дріжджове тісто, квашену капусту, квас, сири, цукор, не розводити кімнатні рослини та не використовувати антибіотики пеніцилінового ряду. При алергії до побутових та епідермальних алергенів слід ліквідувати речі, що накопичують пил у кімнатах, пух, пір'я і шерсть домашніх тварин, птахів, корм акваріумних риб.

ВООЗ як один із головних моментів лікування та профілактики АР рекомендує навчання пацієнтів та членів їхніх родин.

За наявності аденоїдиту у дітей з цілорічним АР до хірургічного лікування глоткового мигдалика потрібно підходити дуже обережно. Це стосується також і бронхіальної астми з проблемами АР та аденоїдиту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bereznoi VV, Glyadelova NP. (2016). Efficiency of irrigation therapy with the use of saline solutions in children with rhinosinusitis. *Sovremennaya pediatriya*. 8(80): 38–44 [Бережной ВВ, Гляделова НП. (2016). Эффективность ирригационной терапии солевыми растворами при риносинуситах у детей. *Современная педиатрия*. 8(80):38–44]. doi 10.15574/SP.2016.80.38
2. Bereznoi VV, Unich NK, Emets YaV et al. (2003). Effektivnost primeniya vibrotsila pri lechenii ostryyh rinitov u detey rannego vozrasta *Sovremennaya pediatriya*. 1: 49–52. [Бережной ВВ, Унич НК, Емец ЯВ и соавт. (2003). Эффективность применения вибротрилы при лечении острых ринитов у детей раннего возраста. *Современная педиатрия*. 1:49–52].
3. Bondarenko YuH, Bilyk LI, Dzhulai OS. ta spivavt. (2012). Kharakterystyka stabilnosti antymikrobnoy dii koloidnykh rozchyniv nanochastynok sribla. *Dynamika naukovykh baden-Praga. Material VIII Miedzynarodovej nankowij practycznej konferencij*: 77–79. [Бондаренко ЮГ, Билик ЛІ, Джулай ОС. та співавт. (2012). Характеристика стабільності антимікробної дії колоїдних розчинів наночастинок срібла. *Dynamika naukovykh baden-Praga. Material VIII Miedzynarodovej nankowij practycznej konferencij*: 77–79].
4. Gavrilenko YuV. (2015). Features of choice of local therapy during the acute and chronic adenoiditis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 6(70): 30–34. [Гавриленко ЮВ. (2015). Особливості вибору локальної терапії гострого і хронічного аденоїдиту у дітей. *Современная педиатрия*. 6(70): 30–34]. doi 10.15574/SP.2015.70.30
5. Gavrylenko YuV. (2018). Topical GCS Drug «Flix» Efficacy in the Treatment of Secretory Otitis Media in Children. *Sovremennaya pediatriya*. [2(90):91–96. Гавриленко ЮВ. (2018). Ефективність застосування

- топічного кортикостероїдного препарату «Флікс» при лікуванні секреторного середнього отиту у дітей. Современная педиатрия. 2(90):91–96]. doi 10.15574/SP.2018.90.91
6. Zaykov SV, Kailov AV, Skrichko SV. (2013). Diagnostika i lechenie rinitov u detey. Dytiachyi likar. 6(27): 8–20. [Зайков СВ, Каилов АВ, Скричко СВ. (2013). Диагностика и лечение ринитов у детей. Дитячий лікар. 6(27):8–20].
 7. Zaykov SV. (2017). Antyhistaminni preparaty: sohodennia ta maibutnie. Zdorov'ia Ukrainy. 9: 406. [Зайков СВ. (2017). Антигістамінні препарати: сьогодення та майбутнє. Здоров'я України. 9: 406].
 8. Karпова EP, Sokolova MV. (2012). Vybor ratsionalnykh metodov terapii ostryykh infektsionnykh rinitov u detey s allergoanamnezom. Perinatologiya i pediatriya. 2(50): 1–5. [Карпова ЕП, Соколова МВ. (2012). Выбор рациональных методов терапии острых инфекционных ринитов у детей с аллергоанамнезом. Перинатология и педиатрия. 2(50): 1–5].
 9. Karпова EP, Tulupov LA, Usenya LI i soavt. (2010). Simptomaticheskaya terapiya kruglogodichnogo rinita u detey. Praktika pediatria. 16–20. [Карпова ЕП, Тулупов ЛА, Усеня ЛИ и соавт. (2010). Симптоматическая терапия круглогодичного ринита у детей. Практика педиатра: 16–20].
 10. Krivopustov SP. (2011). Patogeneticheskiy podhod k intranasalnoy terapii ostrogo virusnogo rinita u detey. Sovremennaya pediatriya. 5(39): 65–68. [Кривопустов СП. (2011). Патогенетический подход к интраназальной терапии острого вирусного ринита у детей. Современная педиатрия. 5(39):65–68].
 11. Laiko AA, Zabolotnyi DI, Naumenko OM i spivavt. (2017). Hostryi ta khronichnyi gynosynuit u ditei. Kyiv: Lohos: 196. [Лайко АА, Заболотный ДІ, Науменко ОМ і співавт. (2017). Гострий та хронічний риносинусит у дітей. Київ: Логос: 196].
 12. Levina YuG, Namazova-Baranova LS, Torshhova RM i soavt. (2010). Allergicheskii rinit: sovremennyye podhody k terapii. Voprosy sovremennoy pediatrii. 9(6): 45–51. [Левина ЮГ, Намазова-Баранова ЛС, Торшхоева РМ и соавт. (2010). Аллергический ринит: современные подходы к терапии. Вопросы современной педиатрии. 9(6):45–51].
 13. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) «Hostryi gynosynusyt» (2016). Nakaz MOZ Ukrainy №85 vid 11.02.2016 r. <http://www.moz.gov.ua> [Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Гострий риносинусит» (2016). Наказ МОЗ України №85 від 11.02.2016 р. <http://www.moz.gov.ua>].
 14. Usova MO. (2013). Alerhichnyi rinit. U knyzi Pediatriia: natsionalnyi pidruchnyk: u 2 t. Za red. prof. VV Berezhnoho. T.1. – Kyiv: 520–531. [Усова МО. (2013). Аллергический ринит. У книзі Педиатрія: національний підручник: у 2 т. За ред. проф. ВВ Бережного. Т.1. – Київ: 520–531].
 15. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. (2008). Pelargonium sidoides for acute bronchitis. A systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 15(5):378–385.
 16. Agertoft L, Pedersen S. (1990). Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. J Allergy Clin Immunol. 104(5): 948–952.
 17. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. (2012). IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. Clinical Infectious Disease: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 54:72–112.
 18. Richard R Jrlandi et al. (2016). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. International forum of Allergy and Rhinology. 6, Na.Si.
 19. Rosen CL, Storfes-Isser A, Taylor HG et al. (2004). Increase behavioral morbidity in school-aged children with sleep-disorder breathing. Pediatrics. 114(6):1640–1648.

Відомості про авторів:

Бережний Вячеслав Володимирович — д. мед. н., проф. каф. педиатрії № 2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Боготирська, 30; тел. (044) 412-16-70. <https://orcid.org/0000-0002-9557-4394>.

Стаття надійшла до редакції 21.01.2019 р., прийнята до друку 28.04.2019 р.



It is our immense pleasure to invite all of speakers and delegates to «30th European Pediatrics Conference» which is to be held during October 07–08, 2019 in Dublin, Ireland. Through our theme «Current Emerging Trends to save a child», the conference will focus the recent advancements and new pediatric modes that can be enforced to the research and advancement which will take part in the Pediatric medicine, one step further.

The pediatrics 2019 is a non-profit organization and a confederation of national and international Pediatric societies. The main objectives of Pediatrics are to create a global network of Pediatric societies for the exchange of information and knowledge between the societies. The pediatrics 2019 particularly aspires to promote the growth of societies in lower-income countries and to promote the study and teaching of pediatric research in those countries.

Pediatrics Conference 2019

Opportunity to attend the presentations delivered by eminent scientists from all over the world Selected Pediatric research-contributions will be published in following Conference Series Journals

<https://europe.pediatricsconferences.org>

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

Гастроентерити у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут»
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
Гапонова Станіслава Олександрівна	завідувач дитячих поліклінік підрозділів Оболонь ММ «Добробут»
Савонова Наталія Олексіївна	лікар-педіатр ММ «Добробут»
Бухаріна Євгенія Миколаївна	лікар-педіатр, неонатолог, завідувач педіатричного відділення ЛДЦ «Добробут»
Тищенко Каріна Миколаївна	лікар-педіатр ММ «Добробут»
Пугач Богдан Анатолійович	лікар-педіатр та сімейний лікар ММ «Добробут»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



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

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

За прототип клінічної настанови взято клінічні настанови:

Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg84/resources/diarrhoea-and-vomiting-caused-by-gastroenteritis-in-under-5s-diagnosis-and-management-pdf-975688889029>

«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – Gastroenteritis in Children», SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013
http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f709dd004233cf398618eeef0dac2aff/Gastroenteritis+in+children_May2014+.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f709dd004233cf398618eeef0dac2aff-1YyvnwY

«Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe». European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Update 2014
http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Guidelines_2404/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology.26.pdf

[2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea]
http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/idsa%20infectious%20diarrhea%20dx%20and%20management%20guidelines%202017.pdf

Використано Наказ МОЗ України №354 від 9.07.2004 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей».

Визначення рівнів доказовості та класів рекомендацій

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Рівень доказовості та оцінка рекомендації для рекомендацій, сформульованих у настановах ESPGHAN/ESPID з ведення дітей з гострим гастроентеритом у Європі 2008 року

Рівні доказовості	
I	Високий рівень доказовості, використано 1 або більше систематичних оглядів відповідно проведених рандомізованих контрольованих досліджень
II	Високий рівень доказовості, використано дані 1 або більше відповідно проведених рандомізованих контрольованих досліджень із достатнім охопленням
III	Доказові дані з відповідно проведених досліджень без рандомізації, групових, когортних, часових або досліджень випадок-контроль
IV	Доказові дані з відповідно проведених досліджень, неекспериментальних досліджень з більше ніж одного центру або дослідницької групи
V	Авторитетна думка
VI	Клінічні дані, описові дослідження, звіти експертних комітетів
Оцінка рекомендації	
A	Грунтується на даних I рівня доказовості, сильна рекомендація
B	Грунтується на даних II рівня доказовості, рекомендовано
C	Грунтується на даних III рівня доказовості, рекомендовано
D	Грунтується на даних IV або V рівня доказовості; може бути застосована за досягнення згоди між спеціалістами, які ведуть пацієнта

Система GRADE

Якість доказових даних	
Висока якість	не потребує подальшого дослідження для зміни нашої впевненості в ефективності рекомендації
Середня якість	потребує подальшого дослідження для впливу на впевненість в ефективності та може її спростувати або підтвердити
Низька якість	подальше дослідження є необхідним для впливу на впевненість в ефективності
Дуже низька якість	немає впевненості в ефективності
Рівень рекомендації	
Високий	коли бажаний ефект застосування рекомендації переважає над потенційними небажаними або небажаними ефектами не виникає
Низький	коли компроміс не є однозначним (через низьку якість доказових даних або коли доказові дані засвідчують, що бажаний та небажаний ефект виникають рівноцінно)

Вступ та визначення

[Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – «Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

- Гастроентерит є поширеною інфекцією шлунково-кишкового тракту, що характеризується будь-яким поєднанням діареї, лихоманки, блювання та болю у животі.
- Подібні симптоми можуть спостерігатися і при інших хворобах, які слід враховувати до встановлення діагнозу гастроентериту.
- Зневоднення та порушення електролітного балансу є найпоширенішими ускладненнями, що потребують лікування.
- Порушення електролітного балансу, такі як гіпернатріємія ($\text{Na} > 150$ ммоль/л) та гіпокаліємія, є потенційно небезпечними, тому моніторинг є дуже важливим.
- Більшість випадків гастроентериту можна регулювати за допомогою пероральної регідратації. Ентеральна регідратація є кращою по відношенню до внутрішньовенного відновлення втраченої рідини.
- Тяжке зневоднення може спричинити шок, що є загрозою для життя, тому його слід усунути шляхом введення р-ну 0,9% хлориду натрію 20 мл/кг болюсно.
- Необхідно уважно розібратися, де живе дитина, і оцінити легкість доступу до медичної допомоги; якщо стан погіршується, негайно звернутися по допомогу.

[Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines — «Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

- Гастроентерит у дітей — це поширене інфекційне захворювання, яке характеризується будь-яким поєднанням діареї, блювання, підвищення температури тіла та болю в животі. Це, як правило, викликається вірусною інфекцією, але може бути бактеріального або паразитарного походження. Спалахи серед населення є сезонними та спорадичними.
- Більшість дітей із гастроентеритом можуть отримувати лікування в амбулаторних умовах, під спостереженням батьків, використовуючи розчини для оральної регідратації.
- Невелика кількість дітей має суттєве зневоднення, що потребує більш агресивної регідратації під контролем в умовах клініки. Нелікована або погано відновлена дегідратація може призвести до шоку та смерті.
- Ризики лікування включають ятрогенну надмірну гідратацію та набряк мозку внаслідок використання розчинів з неадекватною концентрацією натрію.
- Діти з наявними супутніми станами, які роблять їх більш сприйнятливими до дегідратації або порушення електролітного балансу, потребують ретельного моніторингу.
- Існує ряд потенційно серйозних захворювань, які мають симптоми, подібні до гастроентериту, і їх необхідно враховувати перед постановкою діагнозу. Застереження щодо інших діагнозів мають бути визнані та досліджені (див. Додаток 1).

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Гострий гастроентерит (ГГЕ) визначається як розрідження випорожнень (неоформлені або рідкі) та/або підвищення частоти випорожнень (більше 3 разів за 24 години), з або без блювання; проте зміна густини випорожнень відносно попередньої (звичної) їх густини є більш точним показником наявності діареї, особливо у перші місяці життя.

Гостра діарея зазвичай триває до 7 днів та не більше, ніж 14 днів.

Епідеміологія

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Поширеність діареї у Європі коливається від 0,5 до 2 епізодів на рік на дитину віком менше 3 років. Гастроентерит є основною причиною госпіталізації у цьому віці. Ротавірусна інфекція є найпоширенішою причиною ГГЕ; однак норовірусна інфекція виступає на перше місце за кількістю звернень у країнах із широким покриттям вакцинацією від ротавірусної інфекції.

Найбільш поширеним бактеріальним агентом є *Campylobacter* або *Salmonella*, залежно від країни.

Кишкові інфекції є основною причиною нозокоміальних інфекцій. Популяційні та внутрішньолікарняні дослідження показали, що з виділень 45–75% дітей з ГГЕ виділяється патогенний мікроорганізм.

Ротавірус є найбільш поширеною причиною ГГЕ у дітей в країнах Європи. Комплексний огляд літератури у Західній Європі показав поширеність ротавірусного гастроентериту від 1,33 до 4,96 випадку на 100 дітей на рік. Частота госпіталізації з причини ротавірусного гастроентериту коливається від 7% до 81% у різних країнах.

Нозокоміальний ротавірусний гастроентерит становить від 50% до 70% усіх випадків внутрішньолікарняного гастроентериту та подовжує термін госпіталізації на 4–12 днів. Ця частота чинить значний вплив на вартість госпіталізації.

Переважаючий серотип ротавірусу варіює залежно від пори року, від країни та різниться в окремих регіонах однієї країни.

Дві оральні ротавірусні вакцини показали себе як безпечні та ефективні у масштабних клінічних дослідженнях.

Було прозвітовано про значне зниження кількості ГГЕ-асоційованих госпіталізацій у країнах, де було запущено програму вакцинації від ротавірусної інфекції. Не дивлячись на низький рівень покриття вакцинацією у країнах Європи, після введення вакцинації від ротавірусної інфекції, епідеміологія ГГЕ змінилася. Фактично, співвідношення нових (G12) або вибраних (G2P4) штамів підвищилось у країнах після введення вакцинації.

Норовірус вважається другою за частотою причиною ГГЕ, проте в країнах із високим покриттям вакцинацією від ротавірусу він стає провідною причиною. Норовірус-асоційовані ГГЕ становлять від 10% до 15% госпіталізацій з приводу ГГЕ серед європейських дітей і часто проявляються більш важкою діареєю, як правило, у разі інфікування окремими генотипами (GII4 або Бристольська група). Декілька спалахів, пов'язаних з новими штамами норовірусів, були описані серед школярів та дітей, що відвідували дошкільні дитячі заклади. Також норовірус стоїть на першому або другому місці серед причин ГГЕ при діарей подорожуючих та діарей пацієнтів, які повернулися з подорожей.

Обширне дослідження в Об'єднаному королівстві відкрило багато значущих змін у етіологічних принципах гастроентериту. Встановлено зменшення кількості виявлення сальмонели та збільшення виявлення норовірусу та саповірусу. Бактеріальні (в основному *Salmonella* та *Campylobacter*) та протозойні мікроорганізми є менш поширеними причинами ГГЕ.

До того ж, інфекція, спричинена ***Clostridium difficile***, поширеність якої швидко зростає у світі, часто пов'язана з гострою діареєю в закритих групах населення, навіть серед дитячого населення, яке не відноситься до груп високого ризику.

Giardia часто викликає ГГЕ у імунокомпетентних дітей.

Носійство *Giardia* або *Cryptosporidium* у калі є низьким серед європейських дітей, переважно від 1 до 3% у дитячих садках. Інфекція, спричинена *Giardia* або *Cryptosporidium*, у європейському регіонах зазвичай перебігає асимптоматично. Спалахи ГГЕ, пов'язані з криптоспоридіями, можуть виникати серед дітей з нормальним імунним статусом, які відвідують дитячі садки. Безсимптомне носійство непатогенних протозойних мікроорганізмів — не рідкісне явище серед дітей, які повертаються з тропічних країн.

Основні аспекти для впровадження

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

Діагностика

Виконайте мікробіологічне дослідження калу у випадку, якщо:

- ви підозрюєте септицемію або є кров та/або слизу у калі;
- дитина з імунодефіцитом.

Оцінка ступеня дегідратації та шоку

Використовуйте таблицю 1 для визначення клінічних проявів дегідратації та шоку.

Контроль рівня рідини

У дітей з гастроентеритом, але без клінічних проявів дегідратації:

- продовжувати грудне вигодовування та вживання інших молочних сумішей;
- заохочувати споживання рідини;
- не рекомендуйте пити фруктові соки та газовані напої, особливо тим, у кого є підвищений ризик зневоднення (див. 1.2.1.2);
- запропонуйте розчин оральної регідраційної солі (ORS) у вигляді додаткової рідини для тих, хто має підвищений ризик зневоднення (див. 1.2.1.2).

У дітей з клінічними проявами дегідратації, включаючи гіпернатріємічну дегідратацію:

- використовуйте низькоосмолярний розчин ORS (240250 мОсм/л) [3] для оральної регідраційної терапії;
- давайте додатково 50 мл/кг, як для заміщення дефіциту рідини протягом 4 годин, так і для підтримання певного рівня рідини;
- давайте розчини ORS часто і в невеликих кількостях;
- розгляньте можливість додавання звичної для дитини рідини (включаючи молочні суміші або воду, але не фруктові соки або газовані напої), якщо вони відмовляються вживати достатню кількість ORS і не мають «тривожних ознак» або ознак «червоних прапорців» (див. таблицю 1);
- розгляньте можливість подачі розчину ORS через назогастральний зонд, якщо вони не зможуть його випити або якщо вони постійно блюють;
- контролюйте реакцію на оральну регідраційну терапію шляхом регулярної клінічної оцінки.

Використовувати парентеральне введення рідини при клінічних проявах дегідратації, якщо:

- підозрюється або підтверджується стан шоку;
- дитина із симптомами або ознаками «червоного прапорця» (див. таблицю 1) має клінічні ознаки погіршення стану, незважаючи на оральну регідратацію;
- дитина постійно блює розчином ORS, даним перорально або через назогастральний зонд.

Якщо необхідне парентеральне введення рідини для регідратації (і якщо у дитини немає проявів гіпернатріємії):

- використовуйте ізотонічний розчин, наприклад, 0,9% розчин хлориду натрію або 0,9% натрію хлорид з 5% розчином глюкози, як для заміщення дефіциту рідини, так і для підтримки її рівня;
- для тих, хто потребує першочергового швидкого внутрішньовенного болюсного введення рідини з підозрою або підтвердженням стану шоку, додайте 100 мл/кг на заміщення дефіциту рідини для підтримки життєвих потреб і контролюйте клінічну реакцію;
- для тих, хто не мав проявів шокового стану, додайте 50 мл/кг на заміщення дефіциту рідини для підтримки життєвих потреб і стежте за клінічною реакцією;
- виміряйте рівень натрію, калію, сечовини, креатиніну та глюкози в плазмі крові на початку, контролюйте їх регулярно і за необхідності змінійте розчин або швидкість його введення;
- розгляньте можливість додаткового внутрішньовенного введення калію після визначення його рівня в плазмі.

Діагностика

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.1.1 Клінічний діагноз

1.1.1.1 Можна підозрювати гастроентерит, якщо є раптова зміна консистенції випорожнень до розрідженого або рідкого, і/або раптовий початок блювоти.

1.1.1.2 Якщо ви підозрюєте гастроентерит, запитайте про:

- чи був напередодні контакт з тими, у кого є прояви гострої діареї та/або блювоти і
- вплив відомого джерела кишкової інфекції (можливо, забрудненої води або їжі) і
- нещодавні поїздки за кордон.

1.1.1.3 Пам'ятайте, що у дітей з гастроентеритом:

- діарея зазвичай триває 5–7 днів, і в більшості випадків вона припиняється протягом 2 тижнів;
- блювота звичайно триває 1–2 дні, і в більшості випадків вона припиняється протягом 3 днів.

1.1.1.4 Розглядайте будь-який з наведених нижче симптомів як можливий показник іншого діагнозу (для диференціювання з гастроентеритом):

- лихоманка:
 - температура 38° С або вище у дітей віком до 3 місяців;
 - температура 39° С або вище у дітей віком від 3 місяців і старше;
- задишка або тахіпноє;
- зміна стану свідомості;
- ригідність потиличних м'язів;
- випинання великого тім'ячка у немовлят;
- яскравий висип;
- кров і/або слиз у калі;
- блювота жовцю (зелена блювота);
- поширені або локалізовані болі у животі;
- здуття живота або болючість при пальпації.

1.1.2 Лабораторні дослідження

1.1.2.1 Розглядайте можливість проведення мікробіологічних досліджень калу, якщо:

- дитина нещодавно була за кордоном;
- діарея не зменшилась до кінця 7-го дня;
- є невизначеність щодо діагнозу гастроентериту.

1.1.2.2 Виконайте мікробіологічне дослідження калу у випадку, якщо:

- ви підозрюєте септицемію;
- є кров і/або слиз у калі;
- дитина з імунодефіцитом.

Коментар робочої групи. Відповідно до наказу МОЗ України №354 від 9.07.2004, необхідно виконувати посів калу при інвазивних та секреторних діареях.

Призначте дослідження калу на ГКІ-скринінг (ПЛР) при бажанні батьків визначити етіологію ГГЕ. Також, згідно з інструкцією з дослідження ПЛР, необхідно виконати бакпосів калу.

1.1.2.3. Сповіщати та діяти згідно з інструкцією органів охорони здоров'я, якщо ви підозрюєте спалах гастроентериту.

Коментар робочої групи. При гострих кишкових інфекціях подається екстрене повідомлення (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/157-2001-n>. Постанова від 21 лютого 2001 р. №157, Київ «Деякі питання реєстрації, обліку та звітності щодо інфекційних хвороб»).

1.1.2.4 Якщо виконується мікробіологічне дослідження калу:

— збирати, зберігати та транспортувати зразки калу відповідно до порад дослідницької лабораторії;

— надавати лабораторії відповідну клінічну інформацію.

1.1.2.5 Виконати бактеріологічне дослідження крові, якщо призначає антибіотикотерапію.

Коментар робочої групи. Виходячи із загальноприйнятої практики (та економічних міркувань), робоча група рекомендує призначати бактеріологічне дослідження крові тільки у важких випадках ГГЕ.

1.1.2.6 Якщо дитина інфікована *Escherichia coli* O157: H7, зверніться по допомогу до фахівця для контролю за виникненням гемолітико-уремічного синдрому.

[Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines — «Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

- Підозра на гастроентерит, якщо виникає раптове збільшення частоти дефекації і зміна консистенції калу на рідкий або водянистий.
- На початку захворювання єдиними симптомами можуть бути блювання та лихоманка. Важливо виключити інші серйозні стани, які можуть мати такі самі прояви (див. Додаток 1).
- Запитайте про контакт з особами, які мають подібні захворювання, нещодавні подорожі та вплив потенційного джерела кишкової інфекції (забрудненої їжі або води).
- У дітей з гастроентеритом, викликаним норовірусом або ротавірусом, блювання зазвичай триває 1–2 дні, а діарея — 5–7 днів, але відновлення консистенції випорожнень до нормальної може тривати декілька тижнів.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Методи діагностики

Гострий гастроентерит, як правило, не потребує специфічних додаткових методів діагностики (Vb, D) (сильна рекомендація, слабка якість доказових даних).

Чи необхідне мікробіологічне дослідження у дітей з гострим гастроентеритом?

Діти з ГГЕ, як правило, не потребують визначення збудника, проте є певні обставини, за яких мікробіологічне дослідження може бути необхідним для постановки діагнозу та подальшого лікування (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Мікробіологічне дослідження може бути призначене дітям з фоновими хронічними захворюваннями (наприклад, онкологія, запальна хвороба кишечника тощо), при вкрай важкому перебігу захворювання або при довготривалих симптомах, коли є потреба у визначенні специфічного лікування (Vb, D) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Мікробіологічне дослідження не має великої користі у більшості випадків. Зразки калу можуть збиратися під час спалаху у школах, садках та інших місцях скупчення людей, що необхідно для визначення збудника та джерела його походження, а також для реєстрації випадку спеціальними установами охорони здоров'я.

У дітей з рясною кривавою діареєю або з історією подорожей до територій у зоні ризику, дослідження етіології (визначення збудника) може бути корисним.

Чи існують надійні гематологічні маркери бактеріальної діареї?

Диференціювання бактеріальної діареї від небактеріальної не змінює спосіб лікування. В окремих випадках для визначення бактеріальної етіології збудника рекомендовані С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитонін (Vb, D) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Бракує якісних досліджень щодо ефективності (надійності) та здатності специфічних лабораторних тестів відрізнити бактеріальний гастроентерит від вірусного [25].

Доказові дані свідчать, що підвищення СРБ (яке також можна визначити експрес-тестом на рівень СРБ – Quick Read – CRP test [97]) може вказувати на бактеріальну причину ГГЕ, проте потрібно зважати на низьку якість доказових даних. Нормальний рівень СРБ не виключає можливість бактеріального гастроентериту. Наявність підвищених рівнів інших білків гострої фази, таких як інтерлейкіни 6, 8, 10, та підвищена швидкість осідання еритроцитів визнані менш точними показниками, ніж СРБ.

Прокальцитонін вважається більш ефективним показником, ніж СРБ, для диференційного діагнозу між вірусною та бактеріальною інфекцією, проте бракує даних для того, щоб рекомендувати його рутинне використання.

Чи існують фекальні маркери для диференціації між вірусною та бактеріальною діареєю?

Маючи за основу наявні з цього приводу дані, ми не рекомендуємо рутинне використання фекальних маркерів для того, щоб відрізнити бактеріальний ГГЕ від вірусного у клінічних умовах (Vb, D) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Порівняно з фекальним лактоферином, фекальний кальпротектин є більш чітким показником запальних явищ кишечника. Ці явища, в свою чергу, є більш характерними для бактеріального походження ГГЕ, ніж для вірусного або паразитарного. Обидва фекальні маркери (кальпротектин та лактоферин) в основному вивчалися у зв'язку з діагностуванням та веденням пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Не дивлячись на те, що вони є добрими індикаторами запального захворювання кишечника, жоден з них не є специфічним для цього захворювання. Підвищені рівні цих показників виявляються й при інших захворюваннях травного тракту: наприклад, інфекційний гастроентерит, рак, поліпоз, алергія, целиакія, муковісцидоз, білок-втрачаюча ентеропатія, некротизуючий ентероколіт, імунодефіцит та дивертикуліт [99].

Підвищення рівнів фекального кальпротектину у поєднанні з підвищенням СРБ у крові дають 94% точність у виявленні бактеріальної природи ГГЕ [100].

Фекальний лактоферин спостерігається у вищих рівнях у пацієнтів з інфекцією, спричиненою сальмонелою або кампілобактером, ніж у пацієнтів з вірусною інфекцією [101], та його рівень значущо корелює з важкістю захворювання, виміряною за допомогою шкал Везікарі та Кларка.

Чи ендоскопічне та/або гістологічне дослідження є корисними при обстеженні дитини з ГГЕ?

Відсутні показання до ендоскопії, крім окремих обставин або випадків, наприклад, коли потрібен диференційний діагноз із запальним захворюванням кишечника (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Від публікації настанов 2008 року не з'явилося нових досліджень з цього предмету. Однак ендоскопічне дослідження може бути корисним у діагностиці збудника у госпіталізованих або дітей з групи ризику з проявами хронічної діареї. Інфекційні агенти, такі як *C. difficile*, проявляють себе типовою ендоскопічною картиною, зокрема псевдомембранозним колітом [103,104].

Біохімічне дослідження крові

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

Лабораторні дослідження для оцінки ступеня дегідратації:

- Не виконуйте біохімічний аналіз крові без необхідності.
- Вимірювати рівень натрію, калію, сечовини, креатиніну та глюкози у плазмі крові, якщо:

- необхідне внутрішньовенне введення рідини;
- є симптоми та/або ознаки гіпернатріємії.
- Визначаєте кислотно-лужний стан венозної крові та концентрацію хлоридів при підозрі або підтверженому шоку.

[«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Визначення електролітного та кислотно-лужного балансу не є обов'язковим та не доповнює клінічну оцінку ступеня зневоднення.

Показаннями є:

- будь-яка дитина, яка потребує внутрішньовенної терапії;
- будь-яка дитина із сильною дегідратацією;
- зміна стану свідомості або судоми;
- клінічно підозра на гіпернатріємію;
- «тістоподібна» шкіра, млявість і дратівливість більше, ніж очікувалося при даному ступені дегідратації клінічно;
- якщо є підозра на гемолітико-уремічний синдром (кривава діарея, блідість, гематурія та олігурія);
- діти з такими супутніми станами, які схильні до електролітних аномалій, наприклад муковісцидоз, ниркова недостатність тощо.

Рівень цукру в крові (точка зору)

Діти з гастроентеритом чутливі до гіпоглікемії. Виміряйте рівень цукру крові у немовлят, пацієнтів з високим рівнем кетонів у сечі та пацієнтам, які більш летаргічні (мляві, апатичні), ніж можна було очікувати відповідно до ступеня зневоднення.

Якщо рівень цукру крові $<3,0$ ммоль/л – дати 5 мл/кг 10% р-ну глюкози після забору крові для визначення гіпоглікемії (див. Рекомендації щодо гіпоглікемії).

Повне дослідження крові іноді може бути корисним за наявності блювання та лихоманки без діареї.

Кожному пацієнту, якщо це можливо, слід проводити аналіз сечі, щоб виміряти рівень наявних кетонів і глюкозурію.

Більшість випадків гастроентериту є вірусними (переважно ротавірусними або норовірусними), іноді причина – бактеріальна інфекція, тоді доцільною є антибактеріальна терапія.

Таким чином, рутинний аналіз калу не є виправданим за наявності типових проявів.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Чи є біохімічні тести, які впливають на лікувальний підхід до дитини з ГГЕ?

Тести на дегідратацію є неточними та, як правило, лише незначно впливають на думку клініциста (III, C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Єдиним лабораторним показником, який може бути корисним для зменшення вірогідності дегідратації (у менш ніж 5%), є бікарбонат сироватки (SB) – при його нормальних показниках (III C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Рівень електролітів потрібно визначати в умовах госпіталізації:

- У дітей з помірним рівнем дегідратації, чиї анамнестичні та клінічні дані, що можуть вказувати на важку діарею, є непослідовними, та у всіх дітей із важкою дегідратацією (Va, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).
- У дітей, яким розпочато внутрішньовенну терапію, та під час її проведення, оскільки наявність гіпер- або гіпонатріємії впливає на швидкість введення рідини (Va, D) (сильна рекомендація, низька якість додаткових даних).

У кількох дослідженнях було зроблено спроби для визначення ключових клінічних та лабораторних показників, які можуть бути використані для об'єктивного встановлення ступеня дегідратації. Натомість лабораторні дослідження, включаючи електроліти крові, як правило, не є необхідними у випадках ГГЕ із легкою та помірною дегідратацією. Лабораторні тести необхідно проводити у зневоднених дітей, яким розпочато внутрішньовенне вливання рідини, та з ознаками

і симптомами гіпернатріємії та у випадку шоку. Рівні бікарбонатів сироватки, азоту, сечовини крові та низький рН у комбінації з високим надлишком основ (BE) найкраще корелюють з відсотком втрати ваги, проте жоден із лабораторних тестів не здатен точно передбачити відсоток втрати ваги у педіатричній практиці.

Сироваткові рівні натрію, калію, креатиніну, сечовини крові та глюкози і рівень зневоднення було оцінено у 251 дитини, госпіталізованої з ГГЕ [102]. У цьому дослідженні, яке потерпає від досить серйозних методологічних обмежень, сечовина сироватки була визнана найточнішим параметром у прогнозуванні рівня дегідратації. Результати цього дослідження конфліктують з рекомендаціями з приводу лабораторних тестів при ГГЕ, запропонованими Американською академією педіатрів [77], та попередніми клінічними настановами ESPGHAN/ESPID. Зважаючи на методологічні обмеження вищенаведеного дослідження, ці доказові дані є недостатніми для зміни наявних рекомендацій з приводу біохімічних аналізів у дітей з ГГЕ.

Таким чином, немає даних на підтримку наявності та користі клінічно значущих біохімічних змін у дітей з гастроентеритом. Високі рівні бікарбонату сироватки часто асоційовані з відсутністю виразної дегідратації, проте практична значущість оцінки рівня бікарбонатів у визначенні дегідратації залишається не з'ясованою.

Оцінка дегідратації та шоку

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

Оцінка дегідратації та шоку

1.2.1 Клінічна оцінка

1.2.1.1 Під час дистанційної або особистої оцінки запитайте, чи дитина:

- погано себе почуває;
- чи змінилась поведінка, наприклад, з'явилась дратівливість або млявість;
- чи знизився діурез;
- є блідою або має висип на шкірі;
- чи має холодні кінцівки.

1.2.1.2 Зауважте, що нижченаведені категорії мають підвищений ризик дегідратації:

- діти молодше 1 року, особливо молодші 6 місяців;
- немовлята, які мали низьку масу при народженні;
- діти, у яких сталось понад п'ять епізодів діарейних випорожнень протягом останніх 24 годин;
- діти, у яких була блювота більше двох разів за останні 24 години;
- діти, яким не пропонували додаткову рідину або які були не в змозі її вживати;
- діти, які перестали знаходитись на грудному вигодовуванні під час хвороби;
- діти з ознаками недоїдання.

1.2.1.3 Використовуйте таблицю 1 для визначення клінічного ступеня дегідратації та шоку.

Підозрюйте гіпернатріємічну дегідратацію за наявності будь-якого симптому із наведених нижче:

- мимовільні рухи;
- підвищений м'язовий тонус;
- гіперрефлексія;
- судоми;
- сонливість або кома.

[«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Оцінка рівня дегідратації

• Зневоднення виражається у відсотках відносно ваги тіла до виникнення хвороби, використовуючи припущення, що 1 кг маси тіла приблизно дорівнює 1000 мл води.

- Клінічна оцінка дегідратації є неточною навіть у досвідчених лікарів.

Найбільш корисними виявились такі ознаки: (див. Табл. 2).

- Порівняння ваги тіла — може бути використане, особливо при повторних оглядах.

Таблиця 1

Симптоми та ознаки клінічної дегідратації та шоку

Симптоми та ознаки	Зростання ступеня важкості дегідратації		
	Клінічно не виявлена / безсимптомна дегідратація	Клінічна дегідратація	Шок клінічно
Симптоми (при дистанційній або особистій оцінці)	Задовільне самопочуття	«червоний прапорець» Самопочуття погане або погіршується	—
	Активність та контактність	«червоний прапорець» Змінена поведінка (наприклад, дратівливість, млявість)	Порушення свідомості
	Нормальний діурез	Знижений діурез	—
	Незмінений колір шкіри	Незмінений колір шкіри	Бліда або мармурова шкіра
	Теплі кінцівки	Теплі кінцівки	Холодні кінцівки
Ознаки (при об'єктивному обстеженні)	Активність та контактність	«червоний прапорець» Змінена поведінка (наприклад, дратівливість, млявість)	Порушення свідомості
	Незмінений колір шкіри	Незмінений колір шкіри	Бліда або мармурова шкіра
	Незапалі очі	«червоний прапорець» Запалі очі	—
	Вологі слизові (не після пиття)	Сухі слизові оболонки	—
	Нормальна ЧСС	«червоний прапорець» Тахікардія	Тахікардія
	Нормальна частота дихання	«червоний прапорець» Тахіпноє	Тахіпноє
	Нормальна периферійна пульсація	Нормальна периферійна пульсація	Слабка периферійна пульсація
	Нормальний час відновлення капілярного наповнення	Нормальний час відновлення капілярного наповнення	Подовжений час відновлення капілярного наповнення
	Нормальний тургор шкіри	«червоний прапорець» Знижений тургор шкіри	—
Нормальний кров'яний тиск	Нормальний кров'яний тиск	Гіпотензія (шок у стадії декомпенсації)	

Примітка. Трактуйте симптоми та ознаки, беручи до уваги фактори ризику зневоднення (див. 1.2.1.2). У категорії «клінічна дегідратація» існує ступінь важкості, який визначається більш численними і виразнішими симптомами та ознаками. Для встановлення шоку клінічно мають бути виявлені один або декілька із зазначених нижче симптомів та/або ознак. Риски (-) вказують на те, що дані клінічні ознаки не є специфічними для шоку. Симптоми та ознаки «червоних прапорців» («тривожні ознаки») можуть допомогти визначити дітей з підвищеним ризиком прогресування шоку. Якщо ви сумніваєтесь, дійте так, ніби є симптоми та/або ознаки «червоних прапорців» («тривожні ознаки»).

Таблиця 2

Клінічна оцінка дегідратації у дітей з діареєю та блюванням

Ступінь зневоднення	Легкий	Середній	Важкий
Вага тіла	Втрата <5%	Втрата 5–9%	Втрата >9%
Клінічні ознаки	Відсутні або мінімальні прояви: • Нормальний рівень активності (жвавий) • Кінцівки теплі • Дитина п'є • Нормальний пульс і частота дихання	• Спрага • Запалі очі з мінімальною вологістю / немає сліз • Сухі слизові оболонки (не є достовірним при визначенні в ротовій порожнині) • Неспокій або занепокоєння • Незначна тахікардія • Збільшення часу наповнення капілярів	Ознаки, як при середньому ст. + • Аномальна сонливість або млявість • Капілярне наповнення >2 с • Погана периферична перфузія • Тахікардія та тахіпноє • «Ацидотичне» дихання (глибоке, швидке)
Симптом щипка для визначення тургору шкіри	Норма. Шкіра розправляється одразу	Повільно. Шкірна складка зберігається <2 с	Дуже повільно. Складка шкіри зберігається >2 с

Примітка. Ступінь зневоднення є оцінкою, яку слід провести повторно під час лікування. Групи симптомів є більш інформативними для постановки діагнозу, ніж одна або дві ознаки.

- Знижений тургор шкіри (тривалий час для шкіри, взятої у складку, щоб повернутися до нормального стану — розправитись).
- Збільшення часу наповнення капілярів.
- Патологічний тип дихання.
- Западання очей.
- Спрага.
- Тахікардія.
- Зменшення діурезу.

Зверніть увагу, що при гіпернатріємічній дегідратації клінічна оцінка зневоднення може бути більш складною, подумайте про гіпернатріємію, якщо наявні:

- млявість;
- дратівливість;
- тістоподібна консистенція шкіри;
- атаксія, тремор;
- гіперрефлексія, судоми, знижений рівень свідомості.

Клінічна оцінка зневоднення допомагає з'ясувати дефіцит рідини, який дозволяє визначити кількість розчину для замісної терапії. Важливою є регулярна переоцінка адекватності лікування та поточної втрати рідини.

Важке зневоднення може бути пов'язане з гіповолемічним шоком і вимагає негайного відновлення рідини з використанням внутрішньовенно 20 мл/кг 0,9% розчину хлориду натрію. Якщо дегідратація відбулася дуже швидко, це може свідчити про шок з меншим ступенем зневоднення.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Найкращим способом вимірювання дегідратації є вимірювання відсотка втрати маси тіла (Vb, D) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Збір анамнезу є помірно чутливим методом для визначення ступеня дегідратації (III, C) (слабка рекомендація, середня якість доказових даних).

Класифікація пацієнтів за наступними групами: без або з мінімальною дегідратацією, з помірно/середньоважкою дегідратацією, з важкою дегідратацією, є основною та необхідною умовою для успішного лікування (I, A) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Опис батьками симптомів дегідратації у дитини є малоспецифічним і тому не є клінічно цінним, проте наявність свідчень батьків про нормальний діурез зменшує ймовірність дегідратації (Vb, C) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Є дуже мало даних про зв'язок масивності діареї та/або блювання з дегідратацією у розвинутих країнах, таким чином, рекомендації з даного питання, як правило, ґрунтуються на даних з країн, що розвиваються. В останніх немовлята та діти молодшого віку з частою та рясною діареєю переважно складають групу ризику (III, C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Клінічні тести на рівень дегідратації є неточними, вони переважно лише помірно впливають на кінцеву думку оглядаючого лікаря (III, C) (слабка рекомендація, середня якість доказових даних).

Виділяють три клінічні симптоми, які є найбільш цінними при оцінці дегідратації: подовжений час наповнення капілярів, зниження тургору шкіри та порушення ритму дихання (III, C) (слабка рекомендація, середня якість доказових даних).

Класифікація ступеня дегідратації на відсутність, помірний/середньоважкий ступінь та важкий ступінь, як правило, ґрунтується на визначенні ваги до та після хвороби. Втрата ваги, пов'язана з хворобою, є стандартним критерієм для визначення важкості дегідратації. Однак Pruvost та інші [80] нещодавно поставили під питання цінність зважування при оцінці ступеня дегідратації у дітей.

Системи оцінки для визначення ступеня дегідратації та важкості захворювання

Продуктивність систем оцінки залежить від навколишніх умов та від того, хто проводить оцінку. Не існує єдиного стандартизованого методу. Логічно, що різні системи оцінювання використо-

вуються в амбулаторних та стаціонарних умовах. Не дивлячись на те, що дегідратація є основним фактором, що визначає важкість перебігу ГГЕ, вона не є єдиним.

Існує декілька систем оцінки, за якими можна визначити ступінь зневоднення відповідно до клінічних ознак та симптомів (наприклад, наповнення капілярів, тургор шкіри, діурез) (шкали дегідратації).

Інші методи визначають більш широкі клінічні особливості, беручи за основу низку симптомів (діарея, блювання, гарячка) та потребу в госпіталізації для ведення хворого (оцінка важкості).

Клінічні шкали дегідратації

Було б дуже корисним використовувати один основний інструмент для оцінки дегідратації. Використання Клінічної шкали дегідратації (КШД/CDS) є виправданими змістовними доказовими даними, також вона є легкою у застосуванні для оцінки дегідратації (III, C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних). Дану шкалу необхідно використовувати у комбінації з іншими критеріями для визначення необхідності тих чи інших втручань в індивідуальних клінічних ситуаціях (III, C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

У 2008 році робоча група ESPGHAN/ESPID озвучила спостереження, що жодну з наявних шкал дегідратації не було випробувано на окремо взятих пацієнтах. Таким чином, було зроблено висновок про те, що немає суттєвих доказових даних для підтримки використання хоча б однієї системи оцінки у веденні окремо взятого пацієнта.

З початку 2008 року було проведено декілька досліджень для затвердження ефективності КШД серед дітей у віці від 1 до 36 місяців з ГГЕ у відділенні інтенсивної терапії. Шкалу було розроблено з використанням формальної методології проведення вимірів, іншими словами — підбір та відкидання елементів: надійність, дискримінаційна здатність, валідність та чутливість. Вона включає в себе 4 клінічні розділи: загальний вигляд, очі, слизові оболонки та сльози. Кожен елемент оцінюється від 0 до 2, загальний бал становить від 0 до 8. Результат розподіляється на три категорії: немає зневоднення (0 балів), незначне зневоднення (1-4 бали), помірне/важке зневоднення (5-8 балів) (див. табл. 3).

Таблиця 3

Клінічна шкала дегідратації у дітей (загальний бал від 0 до 8)

Характеристика	0	1	2
Загальний вигляд	Нормальний	Відчуває спрагу, неспокій або летаргічний стан, який переривається при тактильному контакті	Сонливість, маячення, холодні шкірні покриви, холодний піт, може виникати стан коми
Очі	Нормальні	Помірно сухі	Сильно виражена сухість
Слизові оболонки (язик)	Вологі	Липкі	Сухі
Сльози	У нормальній кількості	Зменшена кількість сліз	Відсутні сльози

Примітка: 0 балів — немає зневоднення; 1–4 бали незначне/помірне зневоднення; 5–8 важке зневоднення.

Вищенаведену шкалу було оцінено у декількох клінічних дослідженнях. Її було визнано корисною для визначення показань до внутрішньовенної регідратації [82,83], набору ваги [83], лабораторного дослідження крові [83,84], госпіталізації [83] та пролонгації госпіталізації або перебування на інтенсивній терапії [82,84]. Надійність шкали для клініцистів було оцінено як помірну/добру [83,85].

Roland та інші [86] запропонували іншу стандартизовану систему оцінки, яка включала в себе 7 клінічних ознак:

- стан слизових оболонок;
- тургор шкіри;
- сухість очей;
- частота дихання;
- частота пульсу;
- неврологічний статус та час наповнення капілярів.

Кожна ознака оцінювалась від 0 до 2 балів, загальний бал сумувався і становив від 0 до 10.

У їхньому дослідженні, яке включало 100 дітей із симптомами гастроентериту, було встановлено, що використання даної шкали як стандартної не зменшує варіабельність оцінки стану зневодненої дитини лікарем.

Було також запропоновано використовувати параклінічні методи для оцінки дегідратації, зокрема використання ультразвуку для вимірювання діаметра внутрішньої яремної вени, відношення діаметра внутрішньої яремної вени до діаметра аорти [8], відношення діаметра аорти до діаметра внутрішньої яремної вени та спадання внутрішньої яремної вени на вдиху [89], портативне УЗД сечового міхура біля ліжка хворого [90], цифрова відеографія для вимірювання часу наповнення капілярів [91], або біоелектричний імпеданс [92]. Незважаючи на те, що деякі з вищенаведених методів є багатообіцяючими, вони потребують подальших досліджень для оцінки їхньої цінності у визначенні ступеня дегідратації у дітей.

Шкали важкості

Шкали важкості перебігу захворювання є більш глобальним методом оцінки загальної клінічної картини та включають у себе зневоднення й інші параметри. Доказові дані в обмеженій кількості, але ґрунтовні, підтверджують необхідність їх використання.

Класична шкала Vesikari є 20-бальною шкалою [93], досить нескладною, вона складається з 7 чинників, заключний бал розподіляється на групи **0–8, 9–10 та більше 11 балів**, які відповідають легкому, середньоважкому та важкому перебігу захворювання відповідно.

Нещодавно Schnadower та спіавт. [94], довели, що ця шкала значущо корелює зі ступенем зневоднення, потребою у госпіталізації та наступним тимчасовим звільненням від роботи або відвідування навчального закладу/дитячого садка.

Автори зробили висновок, що ця шкала є надійним інструментом для оцінки загальної важкості перебігу гастроентериту та рекомендують її для використання у мультицентрових амбулаторних клінічних дослідженнях (див. табл. 4).

Таблиця 4

Модифікована шкала Vesikari

Бал	0	1	2	3
Тривалість діареї, год	0	1–96	97–120	Більше 121
Максимальна кількість випорожнень на добу (у період хвороби)	0	1–3	4–5	Більше 6
Тривалість блювання, год	0	1–24	25–48	Більше 49
Максимальна кількість епізодів блювання за останню добу (у період хвороби)	0	1	2–4	Більше 5
Найвища зафіксована температура тіла	До 37 градусів	37,1–38,4	38,5–38,9	Вище 39,0 градусів
Потреба в отриманні медичної допомоги	0	---	Первинна ланка медичної допомоги	Інтенсивна терапія
Лікування	Не було	Внутрішньовенна регідратація	Госпіталізація	----

Показання до госпіталізації

[«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Пацієнти, яких слід прийняти протягом перших 4–6 годин або перевести до відповідного закладу для спроби оральної регідратації:

- ті, для кого діагноз невизначений;
- ті, що знаходяться у групі високого ризику:
 - немовлята менше трьох місяців;
 - пацієнти із супутніми медичними проблемами;
 - пацієнти, які живуть у географічній ізоляції або мають обмежений доступ до медичних послуг;
 - нездатність дорослого, що опікується дитиною, оцінити погіршення стану дитини через втому / інтелектуальну недостатність / зміни психіки;
 - неможливість повернутись через відсутність транспорту або значні відстані;
 - повторні огляди стосовно однієї хвороби.

Зневоднення середнього ступеня

Ці діти повинні бути скеровані до закладу, де їм буде надана подальша педіатрична допомога, оцінка стану та поради спеціаліста.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Які показання до госпіталізації?

Рекомендації до госпіталізації ґрунтуються на консенсусі та включають хоча б один з нижченаведених станів (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних):

- Шок.
- Важке зневоднення (втрата понад 9% ваги тіла).
- Неврологічні порушення (летаргічний стан, судоми тощо).
- Неконтрольоване блювання або блювання жовчю.
- Неможливість пероральної регідrataції.
- Підозра на хірургічну патологію.
- Немає умов для безпечного контролю та ведення пацієнта в домашніх умовах.

Встановлені критерії для госпіталізації при ГГЕ відсутні.

Дослідження випадок-контроль не може бути проведеним з етичних причин.

Соціальні та логістичні міркування досі є сумнівним показанням до госпіталізації при ГГЕ [74,75].

Яких запобіжних гігієнічних та ізоляційних заходів потребує дитина з ГГЕ?

Контактні запобіжні заходи пропонуються відповідно до стандартних заходів (гігієна рук, персональні методи захисту, обладнання, як для інфекційних пацієнтів, контроль за елементами оточуючого середовища, такими як білизна, одяг та відповідне розташування пацієнта) (Vb, D) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Як зазначено Американською Академією Педіатрії [110], при веденні пацієнтів з ГГЕ необхідні наступні запобіжні заходи:

- За можливості – окрема палата (для дітей молодшого віку, які не контролюють випорожнення).
- Нестерильні рукавички.
- Гігієна рук після зняття рукавичок.
- Під час медичних процедур та догляду за пацієнтом медичні працівники мають бути в халатах.

Проведення когортного дослідження, заснованого на етіології, не рекомендується, через те що присутність численних інфекційних агентів може погіршувати перебіг захворювання.

Оральна регідrataція

[2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea]

Таблиця 5

Рідинна та нутритивна підтримка при діарейі

Ступені дегідrataції *	Регідrataційна терапія	Відновлення патологічної втрати рідини***
Легке та помірне зневоднення	Немовлята** та діти: ОРС 50-100 мл/кг протягом 3–4 годин Підлітки та дорослі (≥30 кг): ОРС, 2–4 л	Немовлята та діти: До 10 кг ваги: 60-120 мл розчину для оральної регідrataції після кожного епізоду діарейі чи блювоти, всього до 500 мл/день. Понад 10 кг ваги: 120-240 мл розчину для оральної регідrataції після кожного епізоду діарейі чи блювоти, всього до 1 л/день Підлітки та дорослі: за необхідності, до 2 л/день. Відновлюйте втрати, як вказано вище, поки триває діарея чи блювота

Ступені дегідратації *	Регідратаційна терапія	Відновлення патологічної втрати рідини***
Сильне зневоднення	<p>Немовлята:</p> <p>немовлятам, які не доїдають, корисне буде отримувати часті болюси по 10 мг/кг через низьку здатність серцевого викиду.</p> <p>Діти, підлітки та дорослі:</p> <p>в/в ізотонічні кристалоїдні розчини (болюсно) відповідно до чинних рекомендацій щодо інфузійної терапії, поки пульс, перфузія і свідомість не повернуться до норми.</p> <p>Відкорегуйте електrolіти і додавайте декстрозу контролюючи біохімічні показники крові.</p> <p>Давайте по 20 мл/кг ваги, поки пульс, перфузія і свідомість не повернуться до норми</p>	<p>Немовлята та діти:</p> <p>До 10 кг ваги: 60-120 мл РОР після кожного епізоду діареї чи блювоти, всього до 500 мл/добу.</p> <p>Більше 10 кг ваги: 120-240 мл РОР після кожного епізоду діареї чи блювоти, до 1 л/добу.</p> <p>Підлітки та дорослі:</p> <p>за необхідності, до 2 л/добу. Відновлюйте втрати, як вказано вище, доки триває діарея чи блювота. Якщо пацієнт не може пити — давати в/в 5% декстрозу в 0,25 нормальному сольовому розчині разом з 20 mEq/L хлориду калію.</p>

Примітки: * Існують різноманітні шкали оцінювання зневоднення у маленьких дітей, але не існує єдиного стандартного верифікованого методу. Ознаки зневоднення можуть маскуватися у дітей з гіпернатріємією.

** Новонароджені, що харчуються грудним молоком, мають продовжувати харчуватися грудним молоком протягом хвороби.

*** Після завершення регідратації потрібно повернутися до підтримуючої подачі рідини та харчування за віком кожні 3-4 години.

Діти, які раніше отримували лактозовмісну суміш, у більшості випадків добре переносять той самий склад. Розведена суміш, як виявлено, не має жодної користі.

РОР — розчин для пероральної регідратації.

Підготовлено на основі посібника американського Центру за контролем та попередженням захворювань «Гострий гастроентерит у дітей: підтримуюча терапія та харчування» та посібника ВОЗ «Лікування діареї: керівництво для лікарів та іншого старшого персоналу медичних установ».

Низькоосмолярний розчин для пероральної регідратації можна давати пацієнтам будь-якого віку, з будь-яким чинником, що викликає діарею.

Це безпечно також і в ситуації гіпернатріємії і гіпонатріємії (якщо відсутній набряк).

Деякі рецептури, що знаходяться у вільному продажу, також можуть бути використані

як розчини для пероральної регідратації, наприклад: Pedialyte Liters (Abbott Nutrition), CeraLyte (Cero Productions), Enfalac Lytren (-Mead Johnson).

Не можна використовувати в цій якості такі напої, як яблучний сік, спортивні «електrolіти» та інші поширені безалкогольні напої.

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.3.2 Лікування дегідратації

1.3.2.1 Використовуйте розчини ORS для регідратації дітей, у тому числі з гіпернатріємією, якщо не показано внутрішньовенне введення рідини (див. 1.3.3.1 та 1.3.3.5).

1.3.2.2 У дітей з клінічними проявами дегідратації, включаючи гіпернатріємічну дегідратацію:

- використовуйте низькоосмолярний розчин ОРС (240–250 мОсм/л) [3] для оральної регідратаційної терапії;
- давайте додатково 50 мл/кг для заміщення дефіциту рідини протягом 4 годин до розрахованої фізіологічної потреби;
- давайте розчини ОРС (ORS) часто і в невеликих кількостях — розгляньте можливість додавання звичної для дитини рідини (включаючи молочні суміші або воду, але не фруктові соки або газовані напої), якщо вони відмовляються вживати достатню кількість ОРС і не мають «тривожних ознак» або ознак «червоних прапорців» (див. табл. 1);
- розгляньте можливість подачі розчину ОРС через назогастральний зонд, якщо вони не зможуть його випити або якщо вони постійно блюють;
- контролюйте реакцію на оральну регідратаційну терапію шляхом регулярної клінічної оцінки.

[«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines — Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Швидка регідратація

Переважає метод передбачений, якщо:

- захворювання триває менше 48 годин;
- дитина старше 6 місяців;
- дитина не має хронічного захворювання, яке впливає на баланс рідини в організмі (наприклад, хронічна ниркова недостатність, деякі серцеві захворювання).

Примітка. Висока швидкість регідратації не повинна тривати більше 4 годин. В цей час має відбутися переоцінка стану.

Швидка регідрація виконується шляхом подачі всього об'єму 50 мл/кг розчину для оральної регідрації протягом 4 годин або через назогастральний зонд за допомогою кенгуру-насоса для постійної інфузії. **Не додавайте підтримуючу рідину до цього об'єму!**

Назогастральні трубки, як правило, добре переносяться у дітей віком до 4 років.

Зауважте, що постійне блювання не є протипоказанням до пероральної регідрації, і рідина може надходити за допомогою чашки, ложки або шприца.

Інтравенозна терапія є дорожчою і викликає більше ускладнень, ніж терапія через назогастральний зонд.

Проте, якщо оральні або назогастральні рідини не переносяться (не засвоюються), необхідно почати інфузію 0,9% хлориду натрію + 5% глюкози в дозі 10 мл/кг/год протягом чотирьох годин (не додавати до цього об'єму підтримуючі рідини) (див. Додаток 2).

Повторно оглянути і зважити дитину після того, як дефіцит рідини був відновлений

- Якщо дитина регідратована і добре сприймає рідину перорально (призначити 6 мл/кг/год), відпустити додому з рекомендаціями та під нагляд дільничного педіатра.
- Якщо життєві обставини свідчать про обмежений доступ до медичної допомоги та якщо стан дитини ймовірно погіршиться, рекомендується бути обережним та розглянути варіант подальшого спостереження та моніторингу показників.
- Якщо швидка регідрація закінчилася пізно ввечері, і стан дитини клінічно покращився, доцільно продовжувати спостереження і дозволити дитині спати, з продовженням пероральної регідрації зранку.
- Якщо дегідрація зберігається, дитині необхідно продовжити регідрацію у нічний час. Почати підтримуючі рідини, такі як ОРС або 0,9% р-н хлориду натрію та 5% глюкози (для визначення об'єму див. Додаток 2), плюс рідина для корекції дефіциту, що залишився не відновленим за попередні 4 години, плюс 2 мл/кг/год, щоб замінити поточні втрати внаслідок діареї. Ще раз оцінити обсяг дефіциту рідини.
- Внутрішньовенна регідрація повинна розглядатися, якщо пероральна/назогастральна регідрація не переноситься або якщо дитина стає зневодненою внаслідок надмірної постійної втрати рідини, незважаючи на прийом розчинів для пероральної регідрації.

Повільна регідрація

Пацієнти, які не відповідають критеріям швидкої регідрації, повинні регідратуватися 24 години.

Розрахуйте суму: Дефіцит + підтримка + поточні втрати.

Дефіцит рідини розраховується за формулою:

$$\text{Дефіцит рідини в мл} = \% \text{ зневоднення} \times \text{вага в кг} \times 10$$

Дайте цей об'єм протягом восьми годин або повільніше, за погодженням із відповідним спеціалістом. Постійні втрати можуть оцінюватися в 2 мл/кг/год при гострому ротавірусі.

Розчином для оральної регідрації перорально або через назогастральний зонд надається перевага.

Але 0,9% хлорид натрію + 5% глюкоза можуть бути використані в/в, якщо розчин для оральної регідрації не переноситься (не засвоюється).

Як приготувати розчин див. Додаток 2.

Огляньте пацієнта повторно через 4 години, після того, як об'єм регідрації був наданий.

Звернути увагу на:

- зміну ваги тіла;
- клінічні ознаки зневоднення;
- діурез;
- поточні втрати;
- ознаки переваантаження рідиною, такі як набряк обличчя та кінцівок.

Після того, як дитина регідратована, продовжити надходження підтримуючої рідини + на поточні втрати.

Назогастральна регідратація

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Які є показання для назогастральної регідратації?

Коли пероральна регідратація неможлива, методом вибору є ентеральна регідратація через назогастральний зонд, яка має бути запропонованою першою, ніж внутрішньовенна регідратація (I, A) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Ентеральна регідратація викликає набагато меншу кількість серйозних побічних ефектів, та за її використання термін госпіталізації є коротшим, ніж при в/в регідратації, та даний метод є досить успішним у більшості пацієнтів (I, A) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Швидка (40–50 мл/кг протягом 3–6 годин) та стандартна (протягом 24 годин) схеми назогастральної регідратації є однаковими за ефективністю та обидві можуть бути рекомендовані (II, B) (слабка рекомендація, середня якість доказових даних).

Клініцисти та середній медичний персонал більше звикли до внутрішньовенної, ніж до назогастральної, регідратації [111]. Перехід від старих до нових методів клінічної практики потребує змін стратегій ведення пацієнтів та поки що не досяг успіху.

Немає конкретної згоди щодо кількості рідини, яка може бути введеною через назогастральний зонд. Дані з приводу схем назогастральної регідратації можна почерпнути з досліджень, включених до мета-аналізу [112], та з двох систематичних оглядів [113]. Схеми були однаковими в усіх дослідженнях, загальний введений об'єм зазвичай складав від 40 до 50 мл/кг протягом 3–6 годин.

Рандомізоване контрольоване дослідження, проведене в Австралії, яке було єдиним, що мало на меті порівняти два різні режими назогастральної регідратації у дитячій екстренній медицині, не виявило значущої різниці в ефективності між стандартною (від 24 годин) та швидкою (3–6 годин) схемами. І хоча автори зробили висновок, що швидка схема зменшить потребу в госпіталізації, близько чверті швидко регідратованих пацієнтів потребували додаткового об'єму рідини.

Внутрішньовенна регідратація

Показання

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.3.3.1 Внутрішньовенна регідратаційна терапія

Використовуйте парентеральне введення рідини при клінічних проявах дегідратації, якщо:

- підозрюється або підтверджується стан шоку;
- дитина із симптомами або ознаками «червоного прапорця» (див. табл. 1) має клінічні ознаки погіршення стану, незважаючи на оральну регідратацію;
- дитина постійно блює розчином ORS, даним перорально або через назогастральний зонд.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Які є показання до внутрішньовенної регідратації?

Внутрішньовенне введення рідини показане у наступних ситуаціях (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних):

- Шок.
- Дегідратація у поєднанні зі зміненою свідомістю або важким ацидозом.
- Прогресування дегідратації або відсутність покращення після проведення оральної та ентеральної регідратації.
- Персистуюча блювота, незважаючи на відповідне надходження рідини орально або через назогастральний зонд.
- Сильне здуття живота або кишкова непрохідність.

Оральна дегідратація є методом першої лінії у дітей з ГГЕ, і її ефективність порівняно з внутрішньовенною було доведено навіть у дітей з важкою дегідратацією [115,116]. Проте окремі клінічні

умови вимагають внутрішньовенної регідратації. Дані рекомендації виходять з консенсусу експертів та є подібними до рекомендацій інших настанов [79,117,118]. Оскільки оральна регідратація є більш ефективною та менш інвазивною, ніж внутрішньовенна, в будь-якому разі має робитись спроба прийому оральних регідратаційних сумішей, і цей метод повинен бути поширеним серед клініцистів. У випадку, коли дитина все ж знаходиться на внутрішньовенній терапії, при зникненні показань до в/в регідратації, потрібно робити спробу перейти на оральну регідратацію якомога швидше.

Швидкість регідратації

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Найбільше адекватною при веденні госпіталізованих пацієнтів є швидка регідратація зі швидкістю 20 мл/кг (-1 ступінь) на годину (-1 ступінь) протягом 2–4 годин, після чого передбачена оральна регідратація або повільна інфузія розчину декстрази (II, B) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Швидша внутрішньовенна регідратація може бути зумовленою порушеннями електролітного балансу та пов'язана з подовженням госпіталізації, тому не рекомендована (II, B) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

В/в регідратація, як правило, проводиться повільно, протягом 24 годин [119]. Внаслідок цього регідратація дитини вимагає довшого часу, що подовжує час госпіталізації.

Метою в/в регідратації є заміщення втрачених рідин організму та передбачуваних втрат рідини організмом (підтримка), об'єм рідини розраховується за схемою Holliday-Segar [120] (див. табл. 6).

Таблиця 6

Метод Holliday-Segar для розрахунку кількості рідини

Вага дитини	Денна базова потреба у рідині
1–10 кг	100 мл/кг
10–20 кг	1000 мл + 50 мл/кг за кожен кілограм після 10 кг
Більше 20 кг	1500 мл + 20 мл/кг за кожен кілограм після 20 кг

Багато експертів на даний момент схильються до більш швидких схем в/в регідратації. Швидке заміщення втраченої рідини, яке покращує перфузію ШКТ та нирок, дозволяє раніше розпочати пероральний прийом їжі та швидше відкоригувати порушення електролітного та кислотно-основного балансу, що в свою чергу призводить до позитивної динаміки та скорочення часу госпіталізації [121,122]. ВООЗ рекомендує тривалість в/в регідратації від 3 до 6 годин, залежно від віку дитини [123].

У цьому ж випадку різні наукові організації рекомендують проводити швидку в/в інфузію з розрахунку 20 мл/кг (-1 ступінь) на годину (-1 ступінь) 0,9% соляним розчином протягом 2–4 годин з наступною оральною регідратацією або повільною інфузією декстрозавмісним кристалоїдним розчином, за потреби продовження в/в наводнення [77,117,124].

Проспективне дослідження, де порівнювали нову швидку схему (20 мл/кг (-1 ступінь) на годину (-1 ступінь) 0,45% соляного розчину у 2,5% декстрозі) зі звичайною 24-годинною схемою продемонструвало значуще зниження рівня госпіталізації у дітей з помірним рівнем дегідратації [125]. На даний момент у клінічній практиці використовують схеми іще швидшої регідратації, метою яких є швидше досягнення контролю симптоматики, скорочення перебування в стаціонарі та зменшення кількості коштів, що виділяються для лікування ГГЕ. У рандомізованому клінічному дослідженні, де порівнювали 2 схеми швидкої в/в регідратації, переносимість введення 50 мл/год протягом 1 години та протягом 3 годин була однаковою, проте при більш швидкій регідратації час виписки був швидшим (2 та 4 години відповідно) [126].

Сліпе рандомізоване дослідження серед дітей в умовах відділення інтенсивної терапії порівнювало дві групи — введення 20 мл/кг (стандартний режим) та введення 60 мл/кг (стандартний режим) 0,9% сольового розчину за 1 годину, після чого вводився 5% розчин декстрази у 0,9% сольовому розчині для підтримуючої терапії [127]. У двох групах не спостерігалось різниці між часткою дітей, які досягли регідратації через 2 години, загальним часом лікування, рівнями дегідратації, повторними госпіталізаціями та адекватністю до орального прийому рідини. Ті ж самі діти з групи, у якій проводилась надшвидка в/в регідратація (70 мл/год), мали вище загальне підняття рівня натрію у сироватці та у меншій кількості випадків мали згодом зменшення рівня натрію у сироватці понад 2 мОд/л, ніж

у дітей, які отримували стандартну швидкість інфузії [128]; однак середній час до виписки був незначно довшим у дітей, що отримували надшвидку інфузію, ніж у стандартній групі, та більша кількість дітей після надшвидкої інфузії була переведена до стаціонару з інтенсивної терапії.

Ці дані, що засвідчують схильність до ускладнень у дітей з ГТЕ, не свідчать на підтримку використання надшвидких схем в/в регідrataції. Потрібно брати до уваги всі можливі застереження перед тим, як рекомендувати рутинне застосування даної схеми.

Дегідrataція та шок

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.3.3.2 Якщо підозрюється або підтверджується стан шоку, необхідне швидке внутрішньовенне введення 0,9% розчину натрію хлориду у розрахунку 20 мл/кг.

1.3.3.3 Якщо дитина залишається в стані шоку після першої швидкої внутрішньовенної інфузії:

- негайно зробіть ще одне швидке внутрішньовенне введення 0,9% розчину натрію хлориду у розрахунку 20 мл/кг **та**
- розгляньте інші можливі причини шоку (крім дегідrataції).

1.3.3.4. Розгляньте питання про консультування з педіатром відділення інтенсивної терапії, якщо дитина залишається в стані шоку після другої швидкої внутрішньовенної інфузії розчину натрію хлориду.

1.3.3.5 Коли симптоми та/або ознаки шоку зникнуть після швидких внутрішньовенних вливів, почніть парентеральну регідrataційну терапію (див. 1.3.3.6).

[«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

- Зневоднення із шоківим станом потребує невідкладної медичної допомоги.
- Після забезпечення підтримки дихання та подачі кисню забезпечується венозний доступ.
- Необхідний аналіз газів крові, глюкози крові, електролітного та кислотно-основного балансу
- Необхідно розглянути інші причини шоку
- Потрібно дати болюсно 20 мл / кг 0,9% розчину хлориду натрію.

Повторно оцінити стан. Якщо шок зберігається, повторити. Як тільки починається відновлення циркуляції, відбувається регідrataція. Якщо немає покращення, зверніться за порадою до спеціаліста.

NB! При розрахунку обсягу регідrataції потрібно враховувати рідину, яка вже була введена під час реанімації.

- Пацієнта потрібно зважувати, як мінімум, щодня.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Дітям з ознаками шоку, зумовленого ГТЕ, потрібно швидкими темпами робити внутрішньовенні інфузії ізотонічних кристалоїдів (0,9% фізіологічний розчин або Рінгера лактат), болюсно, з розрахунку 20 мл/кг (Vb, D) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Якщо після першого болюсного введення артеріальний тиск не підвищився, потрібно вводити другий (за потреби і третій) болюс з розрахунку 20 мл/кг за час до 10-15 хвилин та розглянути інші можливі причини шоку. (Vb, D) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Дегідrataція без шоку і без гіпернатріємії

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.3.3.6 Якщо необхідне парентеральне введення рідини для регідrataції (і якщо у дитини немає проявів гіпернатріємії):

- використовуйте ізотонічний розчин, наприклад, 0,9% розчин хлориду натрію або 0,9% натрію хлорид з 5% розчином глюкози, як для заміщення дефіциту рідини, так і для підтримки її рівня;
- для тих, хто потребував внутрішньовенного болюса, з підозрою або підтвердженим шоком додайте до розрахованих фізіологічних потреб 100 мл/кг для заміщення дефіциту рідини та контролюйте відповідь на терапію;

Коментар робочої групи. Згідно з наказом МОЗ України №803 від 10.12.2007 обсяг рідини розраховується на добу.

- для тих, хто не мав проявів шокового стану, додайте 50 мл/кг на заміщення дефіциту рідини до розрахованих фізіологічних потреб та стежте за відповіддю на терапію;
- виміряйте рівень натрію, калію, сечовини, креатиніну та глюкози в плазмі крові на початку, контролюйте їх регулярно, і за необхідності змінійте розчин або швидкість його введення;
- розглядайте можливість додаткового внутрішньовенного введення калію після визначення його рівня в плазмі.

Дегідратація з гіпернатріємією

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.3.3.7 Якщо внутрішньовенне введення рідини потрібне дитині з гіпернатріємічною дегідратацією, то необхідно:

- отримати термінову експертну консультацію щодо контролю рівня рідини;
- використати ізотонічний розчин, наприклад 0,9% розчин хлориду натрію або 0,9% натрію хлорид з 5% розчином глюкози, як для заміщення дефіциту рідини, так і для підтримки її рівня;
- заміщуйте дефіцит рідини повільно — зазвичай, протягом понад 48 годин;
- часто контролюйте рівень натрію плазми крові, прагнучи зменшити його на швидкості меншій, ніж 0,5 ммоль/л на годину.

1.3.3.8 Спробуйте раннє і поступове запровадження пероральної регідратаційної терапії під час внутрішньовенного введення рідини. Якщо переноситься добре, зупиніть внутрішньовенні вливання і завершіть регідратацію пероральним введенням рідини.

[«Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines — Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

- Гіпернатріємічна дегідратація ($\text{Na} > 150$ ммоль/л) є потенційно небезпечною, і ретельний моніторинг має критичне значення.
- Якщо $\text{Na} > 150$ ммоль/л, слід порадитись з фахівцем. Метою є заміщення дефіциту повільно (понад 48 годин), щоб мінімізувати ризик розвитку набряку мозку. Проводити ретельний моніторинг, рівень натрію повинен вимірюватись кожні 4 години. Вибір рідини (зазвичай 0,9% хлориду натрію) і швидкість потрібно узгодити з дитячим спеціалістом.
- Якщо $\text{Na} < 150$ ммоль/л, то рекомендується внутрішньовенна регідратація, розчин 0,9% хлориду натрію використовується, щоб зменшити ризик зниження рівня натрію в сироватці крові, і є препаратом вибору, особливо якщо натрій у сироватці < 135 ммоль/л.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Оральна або назогастральна регідратація гіпоосмолярними сумішами для оральної регідратації є більш ефективним та безпечним способом лікування і викликає меншу кількість побічних ефектів, ніж в/в регідратація (III, C) (слабка рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Якщо дитина страждає на гіпернатріємію та потребує в/в регідратації:

- Необхідно використовувати ізотонічний сольовий розчин (0,9%) для заміщення дефіциту рідини та підтримки (III, C) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

- Повільно заміщуйте дефіцит рідини, зазвичай протягом 48 годин, з метою зменшення його до менше ніж 0,5 ммоль/л (-1 ступінь) на годину (-1 ступінь) (III, C) (слабка рекомендація, дуже низька якість доказових даних).
- Необхідний частий моніторинг рівня натрію плазми (Vb, D) (слабка рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Гіпернатріємічна дегідратація (рівень натрію менший за 145 ммоль/л) є рідким явищем для ГГЕ, зазвичай вона становить від 1% до 4% усіх випадків, залежно від місцезнаходження та її критеріїв [135–137]. У дітей з гіпернатріємією можлива недооцінка дегідратації через брак типових клінічних симптомів; діти (як правило, молодші за 6 міс.) мають тістоподібну шкіру, тахіпное та неврологічні порушення, найчастіше підвищення тону м'язів, гіперрефлексію, конвульсії, сонливість або кому.

Шлях введення рідини, як правило, не впливає на ризик гіпернатріємії, що виникає під час регідратації. У Кокранівському огляді, де порівнювалася ефективність в/в та ентеральної регідратації, частота гіпернатріємії не відрізнялася у дітей з різними типами регідратації [112]. Нещодавнє дослідження, яке порівнювало ентеральну регідратацію оральними сумішами з внутрішньовенною розчином Рінгера, визначило вищий рівень судомних нападів (25% проти 6%) у дітей, які отримували в/в регідратацію [116].

Два ретроспективні дослідження продемонстрували безпечність в/в регідратації у дітей з гіпернатріємічною дегідратацією. Перше дослідження показало хороші результати у дітей, яким проводили терапію підтримуючою кількістю рідини плюс 50 (у помірно зневоднених) або 100 (при значному зневодненні) мл/кг розчину, який містив приблизно 60 ммоль/кг Na внутрішньовенно (рівень натрію сироватки не має зменшуватись повільніше, ніж 0,6 ммоль/л(-1 ступінь) на годину (-1 ступінь) [138].

Друге ретроспективне дослідження підтвердило ефективність болюсного введення нормально-го 0,9% сольового розчину, після чого призначається 48-годинна інфузія 0,9% сольового розчину з 5% декстрозою для лікування гіпернатріємії, зумовленої діареєю [139].

Контроль рівня рідини після регідратації

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

1.3.4 Контроль рівня рідини після регідратації

1.3.4.1 Після регідратації:

- заохочувати грудне вигодовування та вживання інших молочних сумішей;
- заохочувати споживання рідини.

У дітей з підвищеним ризиком повторюваної дегідратації слід розглянути можливість надання розчинів ORS з розрахунку 5 мл/кг після кожних рясних рідких випорожнень.

Включаючи наступні категорії:

- діти молодше 1 року, особливо молодші 6 місяців;
- немовлята, які мали низьку масу при народженні;
- діти, у яких сталось понад п'ять епізодів діарейних випорожнень протягом останніх 24 годин;
- діти, у яких була блювота більше двох разів за останні 24 години.

1.3.4.2 Знову розпочати пероральне введення рідини, якщо зневоднення повторюється після регідратаційної терапії.

Режим харчування

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

Режим харчування

1.4.1.1 Під час регідратаційної терапії:

- продовжувати грудне вигодовування;
- не давати тверду їжу;
- дітям із симптомами або ознаками «червоного прапорця» (див. табл. 1) не дають перорально жодної рідини, крім розчинів ORS;

- дітям без симптомів або ознак «червоного прапорця» (див. табл. 1) звичайно не дають перорально рідини, крім розчинів ORS;
- однак розгляньте можливість введення додаткових до звичайних для дитини рідин (включаючи молочні суміші або воду, але не фруктові соки або газовані напої), якщо вони постійно відмовляється від розчинів ORS.

1.4.1.2 Після регідратації:

- незбиране молоко можна давати відразу;
- знову вводьте звичайну для дитини тверду їжу;
- уникайте вживання фруктових соків та газованих напоїв, поки діарея не припиниться.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

Дієта BRAT (хліб, рис, яблука, тости) не вивчалася і не рекомендується (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Напої з високим вмістом цукру не повинні використовуватися (III, C) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Нові якісні доказові дані для зміни теперішніх рекомендацій стосовно харчування під час лікування ГГЕ у європейських дітей відсутні.

В РКД, опублікованому після рекомендацій 2008 року, проведеному в Бангладеш у дітей, які отримують стандартну антибактеріальну терапію при шигельозі, порівнювали дієту на основі рису із зеленими бананами та рисову дієту без зелених бананів. Кривава діарея зменшилась в групі з додаванням зелених бананів (96% проти 60%) [162].

Медикаментозне лікування — антибіотики

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

Дітям з гастроентеритом у звичайних випадках антибіотики не призначаються.

Антибіотикотерапія призначається всім дітям:

- з підозрою на або підтвердженою септицемією;
- з поширенням бактеріальної інфекції за межі кишечника;
- молодше 6 місяців при сальмонельозному гастроентериті;
- які страждають від недоїдання або є імуноскомпрометованими із сальмонельозним гастроентеритом;
- з *Clostridium difficile*-асоційованим псевдомембранозним ентероколітом, лямбліозом, шигельозом, амебіазом або холерою.

Дітям, які нещодавно перебували за кордоном, необхідна порада фахівця з приводу антибіотикотерапії.

[Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines — «Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Антибіотики

Необхідність у них нечаста, навіть при бактеріальному гастроентериті. Вони можуть бути використані у немовлят із високою лихоманкою, у яких імовірною причиною є бактерія, у пацієнтів із постійними важкими симптомами внаслідок бактеріального збудника або у пацієнтів, які нещодавно подорожували за кордон. Рекомендується консультація педіатра або спеціаліста з інфекційних хвороб.

***Коментар робочої групи.** Згідно з наказом МОЗ України №354 від 9.07.2004, антибактеріальна терапія не показана при бактеріальному носійстві будь-якої етіології (транзиторне, постінфекційне).*

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

9.4 Протиінфекційне лікування

Протиінфекційну терапію не слід застосовувати у більшості загалом здорових дітей з ГГЕ (Va, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Гострий гастроентерит у дитини без серйозного загального захворювання зазвичай минає самостійно, незалежно від етіологічного мікроорганізму, який рідко ідентифікується після появи симптомів. Навіть без специфічної антибактеріальної терапії клінічне одужання, як правило, відбувається через декілька днів, а мікроорганізм, який спричинив ГГЕ, виводиться за відносно короткий час, зазвичай протягом кількох днів або тижнів. Ускладнення зустрічаються рідко.

Інвазивний гастроентерит визначається гострим початком кров'янистої/слизової діареї (або поліморфноядерними лейкоцитами у фекаліях, коли доступна діагностика) з високою температурою. Найбільш частими збудниками є *Shigella spp*, *Campylobacter spp* та *Salmonella enteritica*. Важливо лікувати госпіталізованих дітей і дітей, що відвідують дитячі заклади, щоб зменшити передачу шигели і кампілобактера.

9.4.1 Протимікробна терапія бактеріального гастроентериту

Антибіотикотерапія при гострому бактеріальному гастроентериті зазвичай не потрібна, крім конкретних збудників або за визначеними клінічними показаннями (Va, D) (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Коментар робочої групи. Згідно з наказом МОЗ України №803 від 10.12.2007, при гемоколіті, незалежно від віку дитини і тяжкості захворювання, показане призначення антибактеріальної терапії при інвазивних діареях.

9.4.2 Етіологічний підхід

Етіологічні засоби та лікування антибіотиками бактеріальних гастроентеритів наведені у таблиці 7.

Шигельозний гастроентерит

Антибіотикотерапія рекомендована для культурально підтвердженого або підозрюваного шигельозного гастроентериту (II, B) (сильна рекомендація, помірна якість доказовості). Терапією першої лінії при шигельозі є прийом азитроміцину протягом 5 днів (II, B) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Метааналіз 16 досліджень, до якого залучили 1748 дітей і дорослих з шигельозною дизентерією, показав, що правильно підібрана антибіотикотерапія скорочує тривалість захворювання [181]. Декілька контрольованих досліджень показали, що відповідний антибіотик для лікування шигельозного гастроентериту значно знижує тривалість лихоманки, діареї та екскреції збудника з фекаліями, що надзвичайно важливо для дітей, які відвідують дитячі дошкільні заклади, в установах та лікарні. Антибіотикотерапія може також зменшити ускладнення, включаючи ризик гемолітико-уремічного синдрому після інфікування *S. dysenteriae* 1 [182].

ВООЗ рекомендує, щоб усі епізоди шигельозу лікували ципрофлоксацином або 1 з 3-х антибіотиків другого ряду (півмецелінам, азитроміцин або цефтріаксон) [183]. Головна проблема, однак, це збільшення резистентності шигели до антибіотиків, яка спостерігається в усьому світі, у т.ч. у Європі. Тому ізолювані штами шигели повинні перевірятися на чутливість, а місцеву резистентність треба ретельно моніторувати. Систематичний огляд даних від 1990 року до 2009 р. виявив 8 досліджень серед дітей до 16 років з шигельозом, які оцінювали неефективність лікування через 3 дні після його початку. Крім того, 4 дослідження оцінювали бактеріологічну неефективність та 5 досліджували бактеріологічні рецидиви. Частота клінічної неефективності лікування становила 0,1%, а бактеріологічний рецидив склав 0,0%.

Виходячи з цих цифр, які були встановлені дослідженнями у країнах із низьким рівнем доходу, антибіотикотерапія є ефективною і наполегливо рекомендується у всіх дітей з шигельозом.

Слід зазначити, однак, що такі показники не були виявлені в амбулаторних пацієнтів. Через високу резистентність штамів шигел в усьому світі, триметоприм-сульфаметоксазол і ампіцилін рекомендовані лише в тих випадках, коли виявлений чутливий штам або якщо наявні місцеві дані попередніх мікробіологічних досліджень свідчать про сприйнятливості.

У Бельгії було зареєстровано 12,8% резистентності до налідиксової кислоти [184].

У Європі та США повідомляється про стійкість до цефтріаксону [185], азитроміцину [186,187] і ципрофлоксацину, але це трапляється рідко [185,188].

Емпірична терапія першої лінії, яка рекомендується при шигельозному гастроентериті, — це азитроміцин для перорального прийому протягом 5 днів, який виявився ефективнішим,

Таблиця 7

Етіологічні засоби та лікування антибіотиками бактеріальних гастроентеритів

Патоген	Показання до антибіотико-терапії (АБТ)	Препарат вибору	Альтернативний препарат	Коментарі робочої групи згідно з Державним реєстром лікарських засобів України
Shigella spp	Доведений або запідозрений шигельоз	перорально: азитроміцин 12 мг/кг в 1-й день, по 6 мг/кг ще на 4 дні; Парентерально: в/м, в/в цефтріаксон 50 мг/кг 2–5 днів	Цефіксим 8 мг/кг/добу; Ципрофлоксацин ¹ <i>per os</i> 20–30 мг/добу; Для відомого чутливого штаму: ТМП/СМК ² 8 мг/кг/добу або ампіцилін 100 мг/кг/добу або налідиксова к-та 55 мг/кг/добу	Добова доза азитроміцину становить 10 мг/кг маси тіла Режим дозування для дітей приблизно відповідає добовій дозі в 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла Ампіцилін Новонародженим препарат призначати у добовій дозі 20–40 мг/кг, дітям інших вікових груп — 50–100 мг/кг Налідиксова к-та — станом на грудень 2018 р не зареєстрована в Україні як лікарський засіб
Salmonella spp (nontyphoidal)	АБТ призначається тільки дітям з високим ризиком, щоб зменшити ризик бактеріємії та позакишкових вогнищ інфекції	Цефтріаксон 50–100 мг/кг/добу	Азитроміцин 10 мг/кг/добу; Ципрофлоксацин <i>per os</i> 20–30 мг/добу; Для відомого чутливого штаму: ТМП/СМК 8 мг/кг/добу	Режим дозування для дітей приблизно відповідає добовій дозі в 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла
Campylobacter spp	АБТ рекомендована переважно для дизентеричного кампілобактерного гастроентериту і є найбільш ефективною у перші 3 доби після початку хвороби	Азитроміцин 10 мг/кг/добу 3 дні або одноразовий прийом 30 мг/кг	Доксициклін (>8 років) або ципрофлоксацин (>17 років), за умови чутливості	Препарат доксициклін протипоказаний для застосування дітям віком до 12 років
Shiga toxin-producing Escherichia coli	АБТ не рекомендується			
Enterotoxigenic; Escherichia coli	АБТ рекомендується переважно при «діареї мандрівника»	Азитроміцин 10 мг/кг/добу 3 дні	Цефіксим 8 мг/кг/добу; ТМП/СМК 8 мг/кг/добу; Ципрофлоксацин <i>per os</i> 20–30 мг/добу; Рифаксимін (>12 років) 600 мг/день, 3 дні	Режим дозування для дітей приблизно відповідає добовій дозі в 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла
Vibrio cholerae	АБТ рекомендується для підтвердженої або запідозреної з анамнезу холери	Азитроміцин 10 мг/кг/добу 3 дні або одноразовий прийом 20 мг/кг	Доксициклін (>8 років) або ципрофлоксацин (>17 років), або ТМП/СМК за умови чутливості	Препарат доксициклін протипоказаний для застосування дітям віком до 12 років
Clostridium difficile	АБТ рекомендується у середньоважких і важких випадках	Метронідазол 30 мг/кг/добу 10 днів	Ванкоміцин <i>per os</i> 40 мг/кг/добу	Ванкоміцин станом на грудень 2018 р зареєстрований у лікарській формі Ліофілізат для розчину для інфузій. Але в інструкції до препарату написано: «Ванкоміцин погано всмоктується після перорального застосування, тому його можна призначати цим способом тільки для лікування стафілококового ентероколіту та псевдомембранозного коліту, спричиненого Clostridium difficile. Розчин для застосування внутрішньо готують додаванням до вмісту флакона ванкоміцину по 500 мг 30 мл води. Отриманий розчин можна застосовувати перорально або вводити через назальний зонд. Для поліпшення смаку до розчину можна додати солодкий сироп зі смаковими добавками. Діти: звичайна добова доза становить 40 мг/кг маси тіла, розподілених на 3–4 прийоми, протягом 7–10 днів. Максимальна добова доза має не перевищувати 2 грами.»

Примітки: 1. Ципрофлоксацин зазвичай не рекомендується дітям, але може бути призначений у віці молодше 17 років, коли немає іншої альтернативи. 2. ТМП/СМК — триметоприм-сульфометоксазол.

ніж цефіксим чи налідиксова кислота [189,190]. Налідиксову кислоту або цефіксим можна застосовувати, як альтернативні препарати, протягом 5 днів. Якщо виявлені штами шигел чутливі до триметоприм-сульфаметоксазолу та/або ампіциліну (що встановлюється при спалаху хвороби), тоді ці препарати є рекомендованою терапією першої лінії. Пероральні фторхінолони можуть застосовуватися у дітей віком до 17 років, коли жодна інша альтернатива неможлива. Рекомендована перша лінія парентерального лікування – цефтріаксон протягом 5 днів [191]. Лише дві дози цефтріаксону можуть бути призначені пацієнтам, які не мають імунодефіциту або бактеріємії, які після 2-х днів лікування цефтріаксоном не мають лихоманки [192].

Сальмонельозний гастроентерит

Антибіотикотерапія не зменшує симптомів і не запобігає ускладненням. Це пов'язано з тривалим виділенням сальмонели з фекаліями. Тому антибіотики не слід використовувати у загалом здорових дітей із сальмонельозним гастроентеритом (I, A) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Антибіотики призначаються дітям з підвищеним ризиком, щоб зменшити ризик бактеріємії та позакишкових інфекцій (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказовості).

Ця група включає новонароджених та дітей віком до 3-х місяців, дітей з імунодефіцитом, анатомічною або функціональною аспленією, запальними захворюваннями кишечника, ахлоргідрією, тих, які приймають кортикостероїди або імуносупресивні препарати (Vb, D) (слабка рекомендація, низька якість доказовості).

Кокранівський систематичний огляд показав, що антибіотикотерапія сальмонельозного гастроентериту не має значного впливу на тривалість лихоманки або діареї у загалом здорових дітей чи дорослих порівняно з плацебо або без лікування.

Крім того, застосування антибіотиків було пов'язане зі значним збільшенням носійства сальмонели, хоча про інші побічні явища не повідомлялося.

Оскільки вторинна сальмонельозна бактеріємія з позакишковими вогнищами інфекції частіше зустрічається у дітей із вищевказаними станами, і в новонароджених та дітей до 3-х місяців [58], їм призначається антибіотикотерапія, щоб знизити ризик бактеріємії у цих дітей (табл. 7).

Кампілобактерний гастроентерит

Антибіотикотерапія при кампілобактерному гастроентериті рекомендується головним чином для дизентеричної форми, щоб зменшити передачу інфекції у дитячих садках та інших установах. Це зменшує симптоми, якщо діагноз встановлено на ранній стадії захворювання (до 3-х днів після початку) (I, A) (сильна рекомендація, помірна якість доказових даних).

Препаратом вибору є азитроміцин, але вибір антибіотика має ґрунтуватися на локальних даних про стійкість бактерій (III, C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Метааналіз 11 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень показав, що лікування антибіотиками гастроентериту, спричиненого *Campylobacter spp*, зменшує тривалість кишкових симптомів на 1,3 дня [193]. Ефект був виразнішим, якщо лікування починали протягом 3-х днів після початку захворювання [193] та у дітей з *Campylobacter*-індукованою дизентерією. У паралельній групі сліпо оцінюваного дослідження у 130 дітей з ентероколітом, викликаним *Campylobacter jejuni/coli*, азитроміцин в одній дозі 30 мг/кг виявився більш ефективним, ніж еритроміцин протягом 5 днів, а останній не мав переваг перед плацебо, якщо був призначений через 60 і більше годин після початку захворювання.

Антибіотикотерапія значно скорочує тривалість виділення *Campylobacter spp* з фекаліями і, отже, його подальшу передачу. Залишається не з'ясованим, чи перешкоджає антибактеріальне лікування кампілобактерного ентериту розвитку постінфекційного синдрому Гієна–Барре. Азитроміцин є препаратом вибору в більшості країн, хоча місцеві дані про резистентність повинні ретельно контролюватися [194].

Діарея, викликана кишковою паличкою

Антибіотики не повинні рутинно призначатися при ГГЕ, викликаному *E. coli*.

Лікування є неспецифічним, і застосування антибіотиків може мати несприятливий вплив (Vb, D) (слабка рекомендація, дуже низька якість доказовості).

Антибіотикотерапія для штамів *E. coli*, які виробляють Shiga-токсини, не рекомендується (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказовості).

Антибіотикотерапія рекомендована для ентеротоксигенної *E. coli* (II, B) (сильна рекомендація, помірною якістю доказовості).

Антибіотикотерапія діареї, викликана *E. coli*, яка виробляє Shiga-токсини (STEC—Shiga toxin-producing *E. coli*), так званою ентерогеморагічною *E. coli*, істотно не впливає на клінічний перебіг або тривалість виділення збудника з фекаліями. Оскільки у двох дослідженнях «випадок-контроль» отримали суперечливі результати щодо лікування антибіотиками гастроентериту STEC та ризику розвитку при цьому гемолітико-уремічного синдрому [195,196], це питання наразі залишається не з'ясованим.

Антибіотикотерапія гастроентериту, викликаного ентеротоксигенною або ентеропатогенною *E. coli*, зазвичай значно скорочує клінічну картину (головним чином тривалість діареї) та екскрецію збудника з фекаліями.

Рифаксимін — неабсорбований антимікробний препарат широкого спектра дії, який може застосовуватися у дітей віком >12 років при водянистих діареях без лихоманки, ймовірно викликаних ентеротоксигенною [197,198] або ентероінвазивною *E. coli* [199].

Clostridium difficile

Це збудник діареї, роль якого обмежена або сумнівна у дітей віком <36 місяців. Це також основний збудник антибіотик-асоційованої діареї та важкої діареї у дітей із хронічними запальними захворюваннями кишечника. Гіпервірулентні штами можуть викликати серйозні симптоми і повинні лікуватися пероральним прийомом метронідазолу або ванкоміцину [200].

Антибіотик-асоційована діарея часто викликається *C. difficile*. За легкого перебігу захворювання часто достатньо припинення використання антибіотика. Для лікування захворювання помірного або важкого ступеня терапією першої лінії є метронідазол у дозі 30 мг/кг/добу перорально; для стійких штамів використовується ванкоміцин перорально.

Інші причини бактеріального гастроентериту

Антибіотикотерапія рекомендується для гастроентериту, викликаного холерним вібрионом (II, B) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Лікування холери відповідними антибіотиками зменшує тривалість діареї приблизно на 50% і виділення *V. cholerae* з фекаліями приблизно на 1 день.

ВООЗ рекомендує застосування протягом 3–5 днів фуразолідону, триметоприму-сульфаметоксазолу або еритроміцину у дітей до 8 років та тетрацикліну у дітей старшого віку.

Рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало, що доза 20 мг/кг азитроміцину є більш ефективною клінічно і мікробіологічно, ніж ципрофлоксацин [201]; це препарат вибору для дітей віком до 8 років.

Альтернатива лікування для дітей старшого віку — доксициклін.

Триметоприм-сульфаметоксазол може бути використаний для чутливих штамів. Існують обмежені дані стосовно ефективності антибіотиків при гастроентериті, викликаному *Yersinia spp*, антибіотикотерапія рекомендується при бактеріемії або позакишкових інфекціях, викликаних цими патогенами.

Антибіотикотерапія зазвичай не потрібна для незвичних випадків гастроентериту, викликаних нехолерним *Vibrio spp*, *Aeromonas spp* або *Plesiomonas shigelloides*. Зазвичай немає потреби в антибіотикотерапії при антибіотик-асоційованій діареї, але її слід призначати при середньоважких і важких формах (Vb, D) (слабка рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Антибіотико-асоційована діарея визначається як зміна нормальної частоти випорожнень щонайменше на 3 епізоди рідких випорожнень на 1 (ВООЗ) або 2 дні поспіль [202-206], у яких не встановлено ніякої іншої причини (інтеркурентна вірусна чи бактеріальна інфекція, проносний засіб, інша причина) та мікробіологічні дослідження на *C. difficile* є негативними [207]. Це стається протягом (ранній початок) або через 2–6 тижнів після (пізній початок) лікування антибіотиками [204,208].

9.4.3 Емпірична антибіотикотерапія в окремих випадках ГГЕ

Вибір антимікробного препарату залежить від місцевого переважаючого одного з трьох патогенних мікроорганізмів (*Shigella spp*, *Campylobacter spp* і *Salmonella enterica*) та місцевих даних про їх резистентність (Va, B) (сильна рекомендація, помірною якістю доказовості).

У дітей з водянистою діареєю антибіотикотерапія не рекомендується, крім випадків, коли пацієнт нещодавно подорожував або є підозра на контакт зі збудником холери (Vb, D) (сильна рекомендація, середня якість доказовості).

Кривава діарея з невисокою лихоманкою або без неї притаманна STEC (ентерогеморагічна бактерія *E. coli*), але може виявитися легким шигельозом або сальмонельозом.

Антибіотики не рекомендуються, крім випадків підозри на шигельоз (Vb, D) (слабка рекомендація, низька якість доказовості).

Рекомендується проводити парентеральну, а не пероральну, антибактеріальну терапію (Va, D) (сильна рекомендація, низька якість доказовості) за наступних умов:

- Хворі не можуть приймати пероральні препарати (блювота, ступор тощо).
- Хворі з імунним дефіцитом, у яких наявний ГГЕ з лихоманкою.
- Виразна токсемія, підозрювана або підтверджена бактеріємія.
- Новонароджені та немовлята (<3 місяці) з лихоманкою.

Слід брати до уваги сепсис та підбирати антибіотики відповідно до місцевих протоколів.

Причина спорадичного ГГЕ, як правило, невідома під час появи. Класифікація цих випадків на інвазивні (або запальні) і водянисті (або неінвазивні) може допомогти вирішити, чи розпочинати емпіричну антибіотикотерапію.

9.4.4 Протимікробна терапія системних інфекцій, викликаних кишковими патогенами, чи при ураженнях за межами ШКТ

Антибіотикотерапія рекомендована у рідкісних, але важких, випадках позакишкових інфекцій, викликаних бактеріальними кишковими патогенами (Vb, D) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Іноді бактеріальні патогени можуть поширюватися і викликати позакишкові ураження, включаючи бактеріємію або локалізовані інфекції. Ці інфекції мають лікуватися антибіотиками, зазвичай парентерально.

9.4.5 Протимікробна терапія гастроентериту, викликаного паразитами

Немає потреби проводити протипаразитарне лікування у загалом здорових дітей; проте воно може розглядатися, якщо симптоми важкі (III, C) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Важкі випадки лямбліозу можна лікувати метронідазолом, нітазоксанідом, альбендазолом або тинідазолом (III, C) (слабка рекомендація, низька якість доказових даних).

Криптоспоридіоз слід лікувати переважно при імунodefіцитному стані у дітей за допомогою нітазоксаніду (III, C) (сильна рекомендація, низька якість доказовості).

Амебний коліт слід лікувати метронідазолом (III, C) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Giardia lamblia рідко стає причиною ГГЕ, але протипаразитарне лікування проводиться, якщо доведено її причетність до появи симптомів. Метронідазол (10 мг/кг 3 рази на день протягом 7–10 днів) залишається засобом першої лінії [209]. Альбендазол (один раз на день протягом 5 днів), ймовірно, настільки ж ефективний, як метронідазол у протипаразитарній терапії, але дослідження стосовно цього препарату проводилися у дітей з поліпаразитизмом. Недавнє дослідження у дорослих з моноінфекцією *Giardia lamblia* показало еквівалентність двох препаратів з точки зору вилікування від паразита та поліпшення симптомів [210]. Тинідазол (одноразовий) мав подібні результати; нітазоксанід виявився менш ефективним [209,211].

Гострий гастроентерит, викликаний ***Cryptosporidium spp.***, у дітей з нормальним імунітетом, як правило, самоелімінується, і більшості пацієнтів потрібна лише оральна регідратація [22,212].

Криптоспоридіоз — це важлива причина захворюваності у дітей з ВІЛ-позитивним статусом або з недостатнім харчуванням. Під час спалахів у лікарнях чи дитячих садках гігієнічні заходи та профілактика, ймовірно, такі ж важливі, як протимікробне лікування [22]. Нітазоксанід рекомендується для лікування діареї, викликаной *Cryptosporidium sp* [213,214], але цей препарат є недоступним у багатьох країнах.

У дітей з діареєю, які повертаються з ендемічних регіонів, лабораторії повинні розрізняти *Entamoeba dispar* (непатогенна) та *Entamoeba histolytica*, що вимагає негайного лікування метронідазолом.

9.4.6 Протівірусне лікування

Специфічне протівірусне лікування зазвичай не призначається при ГГЕ (Vb, D) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Важкий цитомегаловірусний коліт, особливо у дітей з імунodefіцитом, слід лікувати ганцикловіром (III, C) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Пероральний імуноглобулін може розглядатися для лікування госпіталізованих дітей з ротавірусним гастроентеритом (III, C) (слабка рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Віруси є основною причиною ГГЕ. Зазвичай вірусний ГГЕ має гострий і самолімітуючий перебіг, однак окремі пацієнти та/або важкий перебіг інфекції може потребувати специфічного лікування.

Доказові джерела послідовно продемонстрували, що пероральне введення імуноглобуліну (300 мг/кг) може бути корисним для лікування ротавірусної інфекції та пов'язане із швидшим відновленням після гострої діареї [215,216], стійким очищенням організму від вірусу у дітей з порушеннями імунітету [217].

Останнім часом виявили, що гіперімунні імуноглобуліни Y (IgY), виділені від курей, сильно реагують на деякі серотипи ротавірусу. Пероральне застосування IgY може поліпшити клінічний ефект навіть для пацієнтів з кишковими інфекціями змішаної етіології, і це корисне доповнення до загальної підтримуючої терапії у дітей [218].

При норовірусному ентериті запропоновано лікування оральним імуноглобуліном. Припинення діареї та зменшення об'єму випорожнень спостерігали через 7 днів, але не було виявлено змін у тривалості перебування в стаціонарі або вартості лікування [219].

Цитомегаловірусна інфекція може мати важкий перебіг із значним ураженням кишечника (як правило, важкий коліт); це зазвичай відбувається у дітей з вродженим або набутим імунodefіцитом, і в пацієнтів з трансплантованими органами. Терапія ганцикловіром була ефективною у лікуванні та профілактиці цитомегаловірусної інфекції у пацієнтів з імунними порушеннями [220]. Хоча найбільш обґрунтоване лікування ізольованого цитомегаловірусного ентероколіту при імунodefіциті ще не визначене, немовлята з важким клінічним перебігом інфекції можуть отримати користь від лікування ганцикловіром [221].

9.4.7 Нітазоксанід при ротавірусній діареї

Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати нітазоксанід для лікування дітей з ротавірусом ГГЕ, поки не буде зібрано остаточних підтверджуючих даних (III, C) (сильна рекомендація, низька якість доказових даних).

Одиночне сліпе (тільки для учасників) РКД (n=75), проведене в Болівії, оцінювало ефективність перорального застосування або системної (внутрішньовенної) регідратації проти такого ж лікування з нітазоксанідом або з пробіотичним препаратом (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* і *S. boulardii*) у дітей віком від 28 днів до 24 місяців при ротавіруснопозитивній водянистій діареї тривалістю <72 годин і середнім чи важким ступенем зневоднення [222]. Фіксованими результатами були тривалість лихоманки, тривалість госпіталізації, і діарея. Також повідомлявся час, який минув від першої дози до перших м'яких випорожнень, у групах нітразоксаніду та пробіотиків. Групи не можна було порівняти в базовому сценарії (наприклад, за віком). Середня тривалість діареї і госпіталізація були значно коротшими в групі нітразоксаніду, ніж у контролі.

Табличний підсумок усіх рекомендацій ESPGHAN/ESPID щодо лікування гострого гастроентериту можна знайти за посиланнями <http://links.lww.com/MPG/A317>.

Пробіотики

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

4.5 Інша терапія: пробіотики

Чи є пробіотики ефективними та безпечними порівняно з плацебо у лікуванні дітей з гастроентеритом у Великій Британії?

Який саме пробіотик є найбільш ефективним і при якому режимі лікування?

Чому це важливо

Доступні дослідження пробіотикотерапії часто повідомляють про переваги, зокрема щодо зменшення тривалості діареї або частоти випорожнень. Проте більшість опублікованих досліджень мають методологічні обмеження. Крім того, існують великі відмінності у застосуванні окремих відомих пробіотиків при різних режимах лікування. Багато цих досліджень проводились

в країнах, що розвиваються, де відповідь на пробіотичну терапію могла відрізнятись. Необхідні якісні рандомізовані контрольовані дослідження, проведені у Великій Британії, для оцінки ефективності та безпеки конкретних пробіотиків з використанням чітко визначених схем лікування та їх результатів.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

9.3.5 Пробиотики. Активне лікування пробіотиками, у сукупності з ОРР, ефективно зменшує тривалість та інтенсивність симптомів гастроентериту. Вибрані пробіотики можуть бути використані у веденні дітей з ГГЕ (I, A) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних). Нові доказові джерела підтвердили, що пробіотики ефективні у скороченні тривалості симптомів у дітей з ГГЕ (I, A) (сильна рекомендація, середня якість доказових даних).

Слід використовувати наступні пробіотики у лікуванні дітей з ГГЕ як допоміжний засіб до регідратаційної терапії – *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* (I, A) (сильна рекомендації, середня якість доказових даних).

Стосовно пробіотиків ця настанова підтверджує документ, розроблений Робочою Групою ESPGHAN з питань Пробиотиків та Пребіотиків, який забезпечив рекомендаціями щодо використання пробіотиків у лікуванні ГГЕ у немовлят та дітей [175].

Ці рекомендації ґрунтувалися на систематичному огляді раніше виконаних систематичних оглядів та послідовно опублікованих РКД.

Пробиотики (як група) зменшили тривалість діареї приблизно на 1 день, проте ефект пробіотиків є штамспецифічним, тому повинні бути встановлені ефективність і безпека кожного з них.

Крім того, безпека та клінічні ефекти одного з пробіотичних мікроорганізмів не слід переносити на інший. Недостатність доказів щодо ефективності певного пробіотика(ів) не означає, що майбутні дослідження не визначать цю користь (детальніше у табл. 8).

Таблиця 8

Штам	Якість доказових даних	Рекомендація	Доза
Пробиотики з позитивними рекомендаціями			
LGG	Низька	Сильна	>10 ¹⁰ КУО/добу зазвичай 5–7 днів
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Низька	Сильна	250–750 мг/добу зазвичай 5–7 днів
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Дуже низька	Слабка	10 ⁸ –4x10 ⁸ КУО/добу зазвичай 5–7 днів
Heat-killed <i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	Дуже низька	Слабка	Мінімум 5 доз по 10 ¹⁰ КУО за 48 год, максимум 9 доз по 10 ¹⁰ КУО за 4,5 доби
Пробиотики з негативними рекомендаціями			
<i>Enterococcus faecium</i> (SF68)	Низька	Сильна	З міркувань безпеки (можливий носій ванкоміцинрезистентних генів)

Згідно з Робочою Групою ESPGHAN з питань Пробиотиків і Пребіотиків, у лікуванні дітей з ГГЕ може бути розглянуте використання наступних пробіотиків, на додачу до регідратаційної терапії: *L. rhamnosus* GG (низька якість доказовості, сильна рекомендація), *S. boulardii* (низька якість доказовості, сильна рекомендація), яке ґрунтується на послідовній кількості доказів у різних умовах. *L. reuteri* DSM 17938 також був включений до списку рекомендованих штамів (слабка рекомендація, дуже низька якість доказовості). Ще один термічно вбитий штам лактобацил (*L. acidophilus* LB), який неможливо назвати пробіотичним, продемонстрував деяку ефективність у зниженні симптомів, пов'язаних з ГГЕ у дітей (слабка рекомендація, дуже низька якість доказових даних) [175].

Інше медикаментозне лікування

[Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines — «Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Лікування медикаментозне

Уникайте використання непотрібних ліків при гастроентериті.

- Протиблювотні.
- Ондансетрон у формі вафлі або сиропу доступний і є безпечним та ефективним для дітей з гастроентеритом від 6-місячного віку.
- Є деякі докази того, що це може зменшити кількість прийому та поліпшення ефективність пероральної регідрації. Зазвичай потрібна лише одна доза.

Ондансетрон може збільшити об'єм і частоту діареї, тому не слід застосовувати тоді, коли діарея є єдиним симптомом Див. Додаток 3

- Метаклопрамід і прохлорперазин не показані до застосування, тому що існує ризик екстрапірамідних порушень, і вони часто неефективні у дітей з гастроентеритом.
- Протидіарейні препарати та препарати для зниження моторики кишечника НЕ рекомендуються, оскільки їх ефективність не доведена та існує ризик розвитку побічних реакцій.
- Антибіотики необхідні РІДКО, навіть при бактеріальному гастроентериті. Вони можуть бути використані у немовлят з високою лихоманкою, у яких імовірною причиною є бактерія, у пацієнтів з постійними важкими симптомами внаслідок бактеріального збудника або у пацієнтів, які нещодавно подорожували за кордон. Рекомендується консультація педіатра або спеціаліста з інфекційних хвороб.
- Пробиотики та цинк не слід призначати рутинно. Дослідження у цій галузі все ще проводяться.

[Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. ESPGHAN and NASPGHAN Update 2014]

9.3.4 Антисекреторні препарати

Рацекадотрил можна розглянути для лікування ГГЕ (II, B) (слабка рекомендація, середня якість доказових даних). Останній метааналіз даних окремих пацієнтів [146] оцінював ефективність рацекадотрилу додатково до ОРР у порівнянні з ОРР окремо або з плацебо. Неопрацьовані дані 9 РКД, до яких залучили 1348 дітей віком від 1 місяця до 15 років з ГГЕ, були доступні для аналізу. Експериментальне лікування порівнювали з плацебо, без лікування (2 РКД), а також з каоліновим пектином (2 РКД, останнє не відповідає цілям авторів). Було 4 дослідження в стаціонарі та 5 досліджень в амбулаторних умовах. Порівняно з плацебо, рацекадотрил значно знизив тривалість діареї. Майже вдвічі швидше відбувалося одужання пацієнтів у групі рацекадотрилу, на відміну від групи плацебо ($P < 0,001$). Не було ніяких взаємодій між лікуванням і дегідратацією, наявністю ротавірусної інфекції, типом дослідження (амбулаторний/стаціонарний) або країною. При дослідженні стаціонарних випадків співвідношення середнього об'єму випорожнень у групі рацекадотрилу порівняно з плацебо було зменшене ($P < 0,001$). В амбулаторних дослідженнях кількість випорожнень була нижчою у групі рацекадотрилу ($P < 0,001$). При аналізі відповіді на терапію (визначається як тривалість діареї < 2 днів), частка таких осіб була значно вищою в групі рацекадотрилу, ніж у групі плацебо (50,3% проти 25,8% відповідно). З поправкою на дегідратацію та ротавірусну інфекцію абсолютна різниця ризику становила 24,7% (95% ДІ 19,8–29,7), а асоційоване число, необхідне для лікування, склало 4. Додаткова потреба у догляді в амбулаторних пацієнтів була значною мірою на користь рацекадотрилу в 2 дослідженнях. Також необхідність внутрішньовенної терапії була нижчою у групі рацекадотрилу, ніж у групі плацебо. Не було виявлено різниці при настанні побічних дій між двома групами.

ПАМ'ЯТКА БАТЬКАМ

[Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009]

Догляд за дитиною з діареєю та блювотою вдома

Поінформуйте батьків та опікунів про те, що:

- за більшістю дітей з гастроентеритом можна безпечно доглядати вдома, з порадами та підтримкою медичного працівника за необхідності;
- нижченаведені симптоми можуть свідчити про зневоднення:
- погіршення самопочуття;
- зміна в поведінці (наприклад, дратівливість, млявість);
- зменшення діурезу;
- бліда або мармурова шкіра;
- холодні кінцівки;
- вони повинні звернутися до медичного працівника, якщо виникнуть симптоми зневоднення.

Порадьте батькам та опікунам дітей,

- які не мають клінічних проявів зневоднення і не входять до груп підвищеного ризику дегідратації (зневоднення) (див. 1.2.1.2):
 - продовжувати звичайне вигодовування, включаючи грудне молоко або інші молочні суміші;
 - заохочувати дитину пити багато рідини;
 - перешкоджати вживанню фруктових соків та газованих напоїв;
- які не мають клінічних проявів зневоднення, але входять до груп підвищеного ризику дегідратації (див. 1.2.1.2):
 - продовжувати звичайне вигодовування, включаючи грудне молоко або інші молочні суміші;
 - заохочувати дитину пити багато рідини;
 - перешкоджати вживанню фруктових соків та газованих напоїв;
 - пропонувати розчини для оральної регідратації (РОР) в якості додаткової рідини;
- з клінічними проявами дегідратації:
 - що регідратація зазвичай можлива розчинами РОР;
 - що розводити суміш РОР необхідно згідно з інструкцією на пакуванні;
 - давати РОР з розрахунку 50 мл/кг додатково до фізіологічних потреб протягом 4-годинного періоду;
 - давати необхідну кількість РОР часто і невеликими порціями;
 - звернутися за порадою, якщо дитина відмовляється пити РОР чи постійно блює;
 - продовжувати грудне вигодовування разом з введенням РОР;
 - не давати інших пероральних рідин, крім призначених;
 - не давати тверду їжу.

Порадьте батькам та опікунам, що після регідратації:

- дитину слід заохочувати до вживання великої кількості звичайної для неї рідини, включаючи молочне годування, якщо воно було припинене;
- слід уникати вживання дитиною фруктових соків та газованих напоїв, поки діарея не припиниться;
- можна відновити звичайний для дитини режим харчування;
- після кожних рясних рідких випорожнень дітям слід давати розчини РОР з розрахунку 5 мл/кг, якщо батьки вважають, що існує підвищений ризик дегідратації (див. 1.2.1.2).

Проінформуйте батьків та опікунів, що:

- звичайна тривалість діареї становить 5–7 днів, і в більшості дітей вона припиняється протягом 2-х тижнів;
- звичайна тривалість блювоти становить 1 або 2 дні, і в більшості дітей припиняється протягом 3-х днів;
- вони повинні звернутися за порадою до медичного спеціаліста, якщо симптоми дитини не усуваються протягом цього терміну.

Попередження первинного розповсюдження діареї та блювоти

Інформуйте батьків, опікунів та дітей про те, що:

- миття рук з милом (за можливості рідким) у теплій проточній воді і ретельне їх висушування є найважливішим чинником у запобіганні поширенню гастроентериту;
- руки слід мити після відвідування туалету (діти) або зміни підгузків (батьки/опікуни) і перед тим, як готувати, подавати або споживати їжу;
- рушники, що використовуються інфікованими дітьми, не повинні бути спільними;
- діти не повинні відвідувати школу або будь-яку іншу дитячу установу, якщо в них є прояви діареї або блювота, викликані гастроентеритом;
- діти можуть знову відвідувати школу або інший дитячий заклад не раніше, ніж через 48 годин після останнього епізоду діареї або блювоти;
- діти не повинні плавати в басейнах протягом 2-х тижнів після останнього епізоду діареї.

ДОДАТКИ

[Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines – Gastroenteritis in Children» SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013]

Додаток 1

Диференціальна діагностика та небезпечні ознаки серйозних захворювань, що імітують гастроентерит

Тільки блювання — загальна ознака при ранньому гастроентериті, але є симптомом багатьох інших захворювань.

Зверніть увагу: діти раннього віку або недостатнього харчування, швидше за все, будуть більш важко хворими або матимуть інший діагноз.

Деякі диференціальні діагнози, які слід враховувати:

Хірургічні:

- кишкова непрохідність (наприклад, странгуляційна або інвагінація);
- гострий апендицит;
- підвищений внутрішньочерепний тиск.

Терапевтичні:

- інфекція сечовивідних шляхів;
- пневмонія;
- менінгіт;
- сепсис;
- метаболічні захворювання (наприклад, цукровий діабет, дефекти циклу сечовини тощо).

Тривожні знаки, які слід визначити та негайно почати подальше обстеження та лікування:

- здуття живота;
- локалізація болю в животі або сильний біль у животі;
- блювота із жовчю;
- лихоманка;
- +39°C;
- кров або слиз у калі;
- головний біль;
- ригідність потиличних м'язів;
- набряк ПЖК;
- висипання, що не бліднуть при натисканні;
- задишка.

Вимоги та рекомендації щодо рідин

Підтримуючі рідини (фізіологічні потреби)

0-6 місяців 120–140 мл/кг/день

>6 місяців:

Вага тіла	Потреба в рідині, мл/день	Потреба в рідинах, мл/год
Перші 10 кг	100 мл/кг	4 мл/кг/год
Другі 10 кг	+ 50 мл/кг	+ 2 мл/кг/год
Кожен наступний кг	+ 20 мл/кг	+ 1 мл/кг/год

Наприклад, дитина важить 25 кг, тоді рівень підтримуючої рідини $40+20+5=65$ мл/год.

Регідратаційні рідини

Пероральні регідратаційні розчини:

0,9% р-н хлориду натрію для реанімації

0,9% р-н хлорид натрію для регідратації (з/без 5% глюкози)

0,45% р-н хлориду натрію +5% глюкози для підтримуючої регідратації

N.B. Не давайте 4% глюкози + 0,18% хлориду натрію або 5% глюкози для регідратації

Примітка. 0,9% хлориду натрію з 5% глюкозою є комерційно доступним розчином. Якщо неможливо зробити р-н 0,9% хлориду натрію з 5% глюкозою, потрібно взяти 100 мл 0,9% хлориду натрію з 1000 мл 0,9% хлориду натрію та додати 100 мл 50% глюкози.

Рекомендації з дозування Ондансетрону

Ондансетрон рекомендований дітям старше 2-х років з частим блюванням, яке може бути пов'язане з гастроентеритом, для сприяння оральній регідратації та полегшення симптомів нудоти.

Відомі дослідження, де цей препарат безпечно застосовували у дітей віком від 6 місяців. Доза – 0,15 мг/кг у вигляді суміші.

Якщо використовуються вафлі:

> 2 мг (1/2 вафлі) для дітей 8–15 кг;

> 4 мг для дітей 15–30 кг;

> 8 мг для дітей > 30 кг.

Побічні ефекти зазвичай не спостерігаються, але дослідження вказують на те, що його застосування може подовжити тривалість діареї.

Ондансетрон не слід застосовувати у дітей із синдромом подовженого QT.

Коментар робочої групи: у формі вафель в Україні препарат недоступний.

Перелік літератури

- A. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg84/resources/diarrhoea-and-vomiting-caused-by-gastroenteritis-in-under-5s-diagnosis-and-management-pdf-975688889029>
- B. «Clinical Guideline South Australian Paediatric Practice Guidelines - Gastroenteritis in Children», SA Child Health Clinical Network, 8 October 2013
http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f709dd004233cf398618eeef0dac2aff/Gastroenteritis-in-children_May2014+.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f709dd004233cf398618eeef0dac2aff-IyynwY
- C. «Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe». European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Update 2014
http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Guidelines_2404/EuropeanSociety_for_Pediatric_Gastroenterology.26.pdf
- D. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea
http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/idsa%20infectious%20diarrhea%20dx%20and%20management%20guidelines%202017.pdf



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.publikealth.com.ua
Ваш промокод **MEDEXPERT**

У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

«ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2019»

Організатори:



Проходить одночасно:



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 Хельсинкской 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 вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

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

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 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

РИНОЖЕРМІНА

RINOGERMINA®

БІОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-евстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹

- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного видужання

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками

- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

ПЕРШИЙ НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ*

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 вприскування в кожен ніздрю

2 рази на добу протягом 7 днів
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців

Мінімум 10 мільярдів КУО на дозу



Сертифікат №PR.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ІФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 245MB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec;34(12):2377-83. Marchisto П. и др. Введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень, 34(12):2377-83. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація зоключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформація про медичний виріб розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: DMG Italia S.r.l. * в лінійці продуктів ТОВ «Артеріум ЛТД». Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 31.05.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Лаферобіон®

НЕХАЙ ДІТИ РОСТУТЬ БЕЗ ГРИПУ ТА ЗАСТУД!*

Для профілактики
та лікування ГРВІ

Лаферобіон® - прискорить
одужання та зміцнить імунітет



biopharma

* 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