

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

7(103)/2019

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2019



**HIRUDO
DERM**
ATOPIC PROGRAM

Hirudo Derm.™ Atopic Program.

Серія засобів з догляду за сухою, дуже сухою,
чутливою та схильною до atopії шкірою

Переваги серії Atopic Program:

- ◆ ефективне зволоження та живлення шкіри;
- ◆ добра сумісність зі шкірою;
- ◆ відсутність подразнювальної дії барвників і парабенів;
- ◆ розроблено разом із дерматологами та фармацевтами;
- ◆ проведено клінічні випробування.



Для дорослих та дітей



ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**

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

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

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.9 from 13.11.2019

Passed for printing 27.11.2019

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.28.11/01 from 28.11.2019

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, ПИНЦ, 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

Kyiv 2019

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 13.11.2019, протокол №9

Підписано до друку 27.11.2019 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. № 28.11/01 від 28.11.2019
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2019

© Бахтіярова 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, ПИЦ, 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

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

7(103)/2019

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Костюкова Д.М.
Особенности фоновой биоэлектрической активности головного мозга у преждевременно рожденных детей разных гестационных групп

Слепов О.К., Мигур М.Ю., Пономаренко О.П., Грасюкова Н.І., Сорока В.П.
Влияние патологических изменений вентрикулярных органов на степень висцеро-абдоминальной диспропорции при неусложненном гастрошизисе

Шарикадзе О.В.
Особенности течения бронхиальной астмы на фоне коморбидной патологии у детей дошкольного возраста

Дудник В.М., Жмурчук В.М., Хромык К.В.
Обмен железа у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от наличия или отсутствия контроля над заболеванием

ОГЛЯДИ

Охотникова О.М., Ткачова Т.М., Романчук А.А., Грищенко О.М., Вороняк Д.І.
Современный алгоритм диагностики язвенного колита у детей в соответствии с последними рекомендациями Европейской организации гастроэнтерологов и Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии

Маменко М.Є., Бєлих Н.А.
Йодний дефіцит під час лактації: чому так важлива сапліментція?

ORIGINAL ARTICLES

7 *Kostiukova Dariia*
The features of background bioelectric activity of the brain in preterm infants of different gestational groups

18 *Slieпов O., Migur M., Ponomarenko O., Hrasjukova N., Soroka V.*
The influence of the eventrated viscera injuries on viscerо-abdominal disproportion degree in simple gastroschisis

23 *Sharikadze O.V.*
The features of bronchial asthma in depend on the comorbid pathology in preschool children

29 *Dudnyk V.M., Zhmurchuk V.M., Khromykh K.V.*
Iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control

REVIEWS

33 *Okhotnikova O.M., Tkacheva T.M., Romanchuk A.A., Grishchenko O.M., Voronyak D.S.*
Modern algorithm for the diagnosis of ulcerative colitis in children according to the latest recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

44 *Mamenko M.Ye., Belykh N.A.*
Iodine deficiency during lactation: why supplementation is so important?

ЧИ ЗАПІДОЗРИТЕ ВИ РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У СВОГО ПАЦІЄНТА?



СПАДКОВЕ ПОРУШЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ (ГАГ), ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ПРОГРЕСУЮЧИХ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ СУГЛОБІВ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ*

Затримка росту, помутніння рогівки, хронічні інфекції дихальних шляхів, порушення сну

Тугорухливість суглобів
Біль у суглобах

Рецидивуючі грижі

Кітцеподібні кисті,
контрактура пальців
у вигляді спускового гачка
Синдром зап'ястного каналу



ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

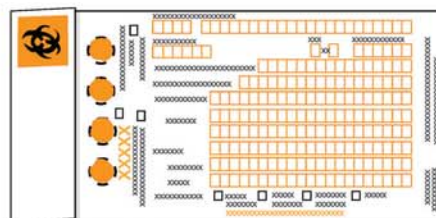
Кіфоз/Дисплазія скелету
Гідроцефалія
Когнітивні порушення

NB

*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірність захворювання

✓ ВСТАНОВИТИ ДІАГНОЗ МПС І ДОПОМОЖЕ АНАЛІЗ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

➤ Швидко ➤ Легко ➤ Безкоштовно для пацієнта



✓ З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:**

Ярослав Загоруй
+38 (050) 358-42-14
Ігор Нагребецький
+38 (050) 382-37-84

**Вартість дзвінка згідно за тарифами Вашого оператора зв'язку

1. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.

2. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:18.

Большова О.В., Ризничук М.О.,
Кваченюк Д.А.

**Метаболізм вітаміну D
у дітей із затримкою росту**

50 *Bolshova O.V., Riznychuk M.O.,
Kvachenuk D.A.*

**Vitamin D metabolism
in children with stunted growth**

Водолажський М.Л., Сидоренко Т.П.,
Фоміна Т.В., Кошман Т.В.

**Теоретичні та практичні аспекти
щодо удосконалення інноваційних процесів
у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків**

58 *Vodolazhsky M.L., Sidorenko T.P.,
Fomina T.V., Koshman T.V.*

**Theoretical and practical aspects
of innovative processes improvement
in the health of children and adolescents**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дралова О.А., Усачова О.В.,
Пахольчук Т.М., Конакова О.В., Сіліна Є.А.
**Інфекційний мононуклеоз: багатогранність
проявів. Клінічний випадок важкого
перебігу інфекційного мононуклеозу
у дитини раннього віку**

63 *Dralova O.A., Usachova O.V., Pakholchuk T.M.,
Konakova O.V., Silina E.A.*

**Infectious mononucleosis:
the multiplicity of manifestations.
A clinical case of a severe course
of infectious mononucleosis in an infant**

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Банадига Н.В.
**Диференційна діагностика
та лікувальна тактика педіатра
при повторних епізодах
бронхообструктивного синдрому**

67 *Banadyha N.V.*
**Differential diagnostics
and treatment tactics of pediatrician
at repeated episodes
of broncho-obstructive syndrome**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Інфекційний мононуклеоз
(залозиста лихоманка)
Клінічна настанова, заснована на доказах**

73 **Protocol. Infectious mononucleosis
(Glandular fever).
Evidence-based clinical guidelines**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

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 616-053.32-072.7: 612.82

Д.М. Костюкова

Особливості фонові біоелектричної активності головного мозку у передчасно народжених дітей різних гестаційних груп

Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):7-17; doi 10.15574/SP.2019.103.7

For citation: Kostiuikova D. (2019). The features of background bioelectric activity of the brain in preterm infants of different gestational groups. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 7-17. doi 10.15574/SP.2019.103.7

Багатоканальна електроенцефалографія (ЕЕГ) у новонароджених дітей є «золотим стандартом» діагностики та дозволяє провести оцінку зрілості центральної нервової системи; ідентифікувати напади та епілептичні стани новонароджених; оцінити ступінь важкості неонатальної енцефалопатії, вогнищового ураження, відповідь на лікування; прогнозувати неврологічний розвиток.

Мета: визначити особливості фонові активності (ФА) головного мозку (ГМ) за результатами ЕЕГ у передчасно народжених дітей (ПНД) з перинатальною патологією з урахуванням гестаційного віку (ГВ) при народженні та постменструального віку (ПМВ) дитини у динаміці клінічного спостереження.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клінічне та електроенцефалографічне обстеження 90 ПНД. I групи склали 29 дітей ГВ 24–28 тижнів, II групи — 45 дітей ГВ 29–32 тижні, III групи — 16 дітей ГВ 33–36 тижнів.

Результати. ПНД I групи притаманне поступове дозрівання ФА ГМ з превалюванням частоти переривчастого патерну (ПП) на першому місяці життя із поступовою заміною безперервним патерном (БП) та змішаним патерном (ЗП) ФА впродовж першого півріччя життя. Низьковольтно-супресивний патерн (НСП) виявлявся до досягнення ПМВ 40 тижнів, що може свідчити про порушення електрофізіологічних характеристик незрілого пошкодженого ГМ ПНД.

Для ПНД II групи характерне поступове дозрівання електрофізіологічних характеристик зі зміною переважання частоти ПП та ЗП на першому місяці на домінування БП ФА ГМ при досягненні ПМВ 40 тижнів та впродовж перших трьох місяців життя. НСП виявлений зі значно меншою частотою порівняно з дітьми I групи.

У ПНД III групи відмічалася поступове дозрівання ФА ГМ впродовж першого місяця, іноді зі збереженням НСП до третього місяця життя.

Висновки. Багатоканальна ЕЕГ є однією з важливих складових комплексного нейромоніторингу ПНД з проявами перинатальної патології, яка дає можливість встановити особливості ФА ГМ з урахуванням терміну гестації при народженні та терміну постнатального життя. Виявлення патологічного НСП після 29 тижня гестації свідчить про порушення ФА ГМ у дітей усіх вікових груп, що потребує дообстеження дітей та корекції лікувального комплексу.

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: електроенцефалографія, передчасно народжені діти, фонові активність, безперервна активність, переривчаста активність, низьковольтно-супресивна активність.

The features of background bioelectric activity of the brain in preterm infants of different gestational groups

Dariia Kostiuikova

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

Multichannel electroencephalography (EEG) in newborn infants is the gold standard of diagnosis and allows to examine maturity of central nervous system; to identify seizures and epileptic conditions of newborns; evaluate the severity of neonatal encephalopathy, focal lesions, response to treatment; to predict neurological development.

The aim of the study. To determine peculiarities of the background brain activity (BBA) according to the results of multichannel EEG in preterm infants (PI) with perinatal pathology, taking into account gestational age (GA) at birth and postmenstrual age (PMA) of the child in the dynamics of clinical observation.

Materials and methods. A comprehensive clinical and electroencephalographic study was conducted of 90 PI. The group I consisted of 29 children with GA 24–28 weeks, group II consist of 45 children with GA 29–32 weeks, group III — of 16 children with GA 33–36 weeks.

Results. For PI group I there is a gradual maturation of BBA with a prevalence of discontinuous pattern (DP) in the first month of life with a gradual replacement of continuous pattern (CP) and mixed pattern (MP) during the first six months of life. The low voltage suppressed activity (LVSA) in children of this cohort was detected before reaching the PMA of 40 weeks, which may indicate a violation of the electrophysiological characteristics of the immature damaged brain. PI group II is characterized by the gradual maturation of electrophysiological characteristics with a change in the prevalence of DP and MP in the first month to dominance of CP when the PMA is reached for 40 weeks and during the first three months. LVSA was detected at a much lower frequency compared to group I children.

For PI group III was a gradual maturation of BBA during the first month, sometimes with the preservation of a LVSA until the third month of life.

Conclusions. Multichannel EEG is one of the important components of complex neuromonitoring of PI with manifestations of perinatal pathology, which gives an opportunity to establish peculiarities of BBA taking into account gestation period at birth and term postnatal life. Detection of a pathological pattern of LVSA after 29 weeks of gestation indicates a violation of BBA in children of all ages requiring additional examination and correction of the treatment complex.

The children were examined after obtaining the written consent of the parents, following the basic ethical principles of scientific medical research and approval of the research program by the Commission on Biomedical Ethics of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

The author declares that there is no conflict of interest.

Key words: electroencephalography, preterm infants, background activity, continuity activity, discontinuous activity, low voltage suppressed activity.

Особенности фоновой биоэлектрической активности головного мозга у преждевременно рожденных детей разных гестационных групп

Д.Н. Костюкова

Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

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

Многоканальная электроэнцефалография (ЭЭГ) у новорожденных детей является «золотым стандартом» диагностики и позволяет провести оценку зрелости центральной нервной системы; идентифицировать приступы и эпилептические состояния новорожденных; оценить степень тяжести неонатальной энцефалопатии, очагового поражения, эффективность лечения; прогнозировать неврологическое развитие.

Цель: определить особенности фоновой активности (ФА) головного мозга (ГМ) по результатам многоканальной ЭЭГ у преждевременно рожденных детей (ПРД) с перинатальной патологией с учетом гестационного возраста (ГВ) при рождении и постменструального возраста (ПМВ) ребенка в динамике клинического наблюдения.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиническое и электроэнцефалографическое обследование 90 ПРД. I группу составили 29 детей ГВ 24–28 недель, II группу — 45 детей ГВ 29–32 недели, III группу — 16 детей ГВ 33–36 недель.

Результаты. ПРД I группы присуще постепенное созревание ФА ГМ с превалированием частоты прерывистого паттерна (ПП) на первом месяце жизни с постепенной заменой непрерывным паттерном (НП) и смешанным паттернами (СП) ФА в течение первого полугодия жизни. Низьковольтажно-супрессивный паттерн (НСП) сохранялся к достижению ПМВ 40 недель, что может свидетельствовать о нарушении электрофизиологических характеристик незрелого поврежденного ГМ ПРД.

Для ПРД II группы характерно постепенное созревание электрофизиологических характеристик с изменением преобладания частоты ПП и СП на первом месяце на доминирование БП ФА ГМ при достижении ПМО 40 недель и в течение первых трех месяцев жизни. НСП обнаружен со значительно меньшей частотой по сравнению с детьми I группы.

В ПНД III группы отмечалось постепенное созревание ФА ГМ в течение первого месяца, иногда с сохранением НСП к третьему месяцу жизни.

Выводы. Многоканальная ЭЭГ является одной из важных составляющих комплексного нейромониторинга ПРД с проявлениями перинатальной патологии, которая дает возможность установить особенности ФА ГМ с учетом срока гестации при рождении и срока постнатальной жизни. Выявление патологического НСП после 29 недели гестации свидетельствует о нарушении ФА ГМ у детей всех возрастных групп, что требует дообследования и коррекции лечебного комплекса.

Дети обследованы после получения письменного согласия родителей с соблюдением основных этических принципов проведения научных медицинских исследований и одобрения программы исследования Комиссией по вопросам биомедицинской этики НМАПО имени П.Л. Шупика.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: электроэнцефалография; преждевременно рожденные дети; фоновая активность; непрерывная активность; прерывистая активность; низьковольтажно-супрессивная активность.

Вступ

За даними науковців та клініцистів, існують різні клінічні рекомендації щодо методики запису та інтерпретації отриманих результатів стандартної електроенцефалографії (ЕЕГ) у новонароджених дітей [7,8,14]. Для інтерпретації ЕЕГ новонароджених важливим є урахування постменструального віку (ПМВ) та клінічного стану пацієнта [2,5,11].

Стандартна (багатоканальна) ЕЕГ у новонароджених дітей є «золотим стандартом» діагностики та дозволяє провести оцінку віку та зрілості; ідентифікувати напади та епілептичні стани новонароджених; оцінити ступінь важкості неонатальної енцефалопатії, вогнищевого ураження, відповідь на лікування; прогнозувати неврологічний розвиток [13,15]. Чутливість ЕЕГ, як діагностичного методу, сягає 96,8%, а специфічність — 100%, особливо при використанні неонатального монтажу за міжнародною системою 10–20 [2,9,6].

Американське клінічне нейрофізіологічне товариство уклало керівництво з проведення стандартної ЕЕГ, розробило термінологію, методологію та критерії оцінки біоелектричної активності головного мозку у новонароджених дітей, у тому числі народжених передчасно [10,17,19].

Згідно з оновленими Мінімальними стандартами для електроенцефалографії у Канаді:

огляд Канадського товариства клінічних нейрофізіологів, усі неонатальні (до 8 тижнів після народження) та педіатричні (8 або більше тижнів після народження) записи ЕЕГ мають відповідати вимогам Канадської асоціації електронейрофізіологічних технологів (Canadian Association of Electroneurophysiology Technologist, CAET) з обов'язковою оцінкою реактивності ЕЕГ (реакція на слухові, зорові, больові та сомато-сенсорні подразники). Наголошується, що ЕЕГ новонароджених допомагає визначити рівень дозрівання мозку. Зі збільшенням кількості передчасно народжених дітей (ПНД), особливо народжених раніше 27 тижнів гестаційного віку (ГВ), ЕЕГ стала корисним інструментом для діагностики та визначення прогнозу при ураженнях головного мозку. Неонатальні напади слід діагностувати за допомогою ознак іктальної ЕЕГ. Дослідження також корисне для визначення періоду та різновиду уражень мозку у передчасно народжених дітей. Незалежно від етіології, ефективність лікування слід оцінювати за допомогою моніторингу ЕЕГ у гострих стадіях порушення мозкового кровообігу [4].

Але на даний момент залишаються відкритими питання особливостей ЕЕГ у передчасно народжених дітей з патологією та значення відхилень відповідно до терміну гестації, перебіг патологічних ЕЕГ-змін [6,18,20].

Таблиця 1

Еволюція фонові активності під час різних поведінкових станів у новонароджених за J.W. Britton та співавт. [2]

Пост-менструальний вік	Неспання (очі відкриті)	Активний сон (очі закриті)	Спокійний сон (очі закриті)
24–29 тижні			
30–34 тижні			
35–36 тижні			
37–40 тижні			
40–44 тижні			
44–46 тижні			

Примітка: TD (tracé discontinu) – переривчаста активність; TA (tracé alternant) – альтернуюча активність; CSWS (continuous slow wave sleep) – безперервний повільнохвильовий сон; S (spindles) – веретена сну.

Джерело: ©American Epilepsy Society.

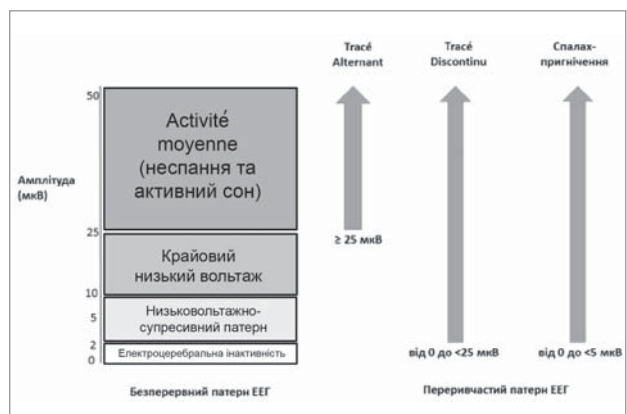
Подібно до EEG у дорослих, для ефективного тлумачення EEG у новонароджених необхідний упорядкований підхід до візуального аналізу. Основна оцінка організації фонового ритму (активності) EEG повинна включати визначення безперервності та переривчастості EEG, симетрії, синхронності, амплітуди, реактивності й морфології та складу графоелементів [8,11,16].

Фонова активність є основною характеристикою біоелектричної активності головного мозку, що реєструється протягом запису EEG. Аналіз даного показника у ПНД різного терміну гестації проводиться з визначенням наступних патернів: переривчастий, безперервний, змішаний (періодично безперервний та переривчастий) та низьковольтажно-супресивний.

За даними літератури, ПНД з ПМВ до 29 тижнів притаманна EEG, яка має цілком плоску або плоску із середньо- або високоамплітудними щітками (50–300 мкВ) криву. У ПМВ 29–32 тижні міжспалахові проміжки (МСП) тривають 6–8 секунд, іноді досягаючи 35 секунд, з амплітудою менше 25 мкВ. Цей патерн має назву tracé discontinu (TD), або переривчастий. У ПМВ 32–35 тижнів МСП стають коротшими та тривають не більше 10 секунд. Саме у цей час з'являється безперервна активність під час неспання та активного сну. Після 35 тижнів ПМВ переривчаста активність переходить у менш переривчастий патерн під назвою tracé alternant (TA), або альтернуюча активність, яка має короткі МСП тривалістю 4–6 секунд з більш високою амплітудою (понад 25 мкВ). Характер EEG виглядає як tracé alter-

nant у глибоку фазу сну та як безперервна активність під час неспання та активного сну. У ПМВ 37–44 тижні EEG стає безперервною, окрім фази глибокого сну, під час якої можлива альтернуюча активність. Після 44 тижнів ПМВ EEG стає повністю безперервною. Таким чином, еволюція фонові активності головного мозку за даними EEG починається зі стійко переривчастої у ПНД з подальшою трансформацією до безперервної у повністю зрілих дітей [3,11,17,19]. Патологічною ознакою виразних функціональних порушень головного мозку ПНД після 29 тижнів ПМВ є EEG-крива у вигляді низьковольтажно-супресивного патерна, що свідчить про важку неврологічну травму з дифузною смертю або дисфункцією кіркових нейронних генераторів активності EEG та потребує подальшого моніторингу залежно від клінічної ситуації [12,17,19]. Низьковольтажно-супресивний патерн характеризується стабільно низькою активністю напруги без нормальних фонових особливостей. Основна амплітуда базової лінії від 2 до 10 мВ, фон може перемежовуватися з перехідною активністю більш високої напруги (≥ 10 mV pp) тривалістю <2 секунд [19]. Крім того, EEG-запис є інваріантним, йому не притаманна лабільність та відсутня реактивність на зовнішні стимули. Дані особливості наведені в табл. 1 та на рис. 1.

У даній науковій публікації, що є фрагментом наукової роботи з оптимізації комплексної клініко-електрофізіологічної діагностики та лікування пароксизмальних станів у ПНД,



Примітка. У здорової доношеної дитини стан неспання визначається, коли очі відкриті і фонові активність має вигляд від безперервної низької до середньої напруги (25–50 мкВ) змішаною частотою активності з переважанням тета- і дельта- і бета-активності. Традиційно його назва activité moyenne, що приблизно означає «близьку до середньої» фонову активність EEG. Дана активність виявляється у доношених дітей під час неспання, що супроводжується нерегулярним диханням, мимовільними рухами кінцівок і тіла.

Рис.1. Приклади класифікації фонові активності головного мозку передчасно народжених дітей за вольтажем за Tammy N. Tsuchida та співавт. [19]

описуються особливості фонового ритму ЕЕГ у ПНД різних гестаційних груп з перинатальною патологією.

Мета дослідження: визначити особливості фонові активності головного мозку за результатами багатоканальної ЕЕГ у ПНД із перинатальною патологією з урахуванням ГВ при народженні та ПМВ у динаміці клінічного спостереження.

Матеріал і методи дослідження

У ході наукової роботи проведено одноцентрове когортне проспективне дослідження, яке передбачало комплексне клінічне та інструментальне обстеження 90 ПНД, що виходжувалися та отримували лікування у відділенні інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ, Україна) протягом 2016–2018 рр.

Критерії включення: термін гестації при народженні від 24 тижнів до 36 тижнів, наявність проявів перинатальної патології, що зумовили необхідність стаціонарного лікування.

Критерії виключення: термін гестації дітей при народженні менше 24 тижнів та більше 37 тижнів; маса тіла при народженні менше 500 г та більше 2500 г.

Розподіл ПНД на групи дослідження проведений відповідно до терміну гестації, при якому діти народилися. I групу склали 29 дітей, які народилися у терміні гестації 24–28 тижнів, II групу дослідження – 45 дітей, які народилися у терміні гестації 29–32 тижні, III групу дослідження – 16 дітей, які народилися у терміні гестації 33–36 тижнів.

Стандартна ЕЕГ проводилась біля ліжка хворої дитини електроенцефалографічним комп'ютерним комплексом BRAINTEST (ТУ У 33.1-30428373-2002, DX-системи (м. Харків); свідоцтво про державну реєстрацію №7065/2007) згідно з міжнародною системою розміщення електродів «10–20» у кількості 12 електродів з референтним електродом А1-А2, з використанням монополярного монтажу

(Fp1-A1, F3-A1, F7-A1, T5-A1, C3-A1, O1-A1, Fp2-A2, F4-A2, F8-A2, T6-A2, C4-A2, O2-A2) та додатково біполярного (Fp1-F7, Fp1-F3, T5-O1, F3-C3, C3-O1, Fp2-F8, Fp2-F4, T6-O2, F4-C4, C4-O2). Тривалість дослідження коливалась від 40 хвилин до 6 годин, а кількість – від 3 до 5, відповідно до клінічних особливостей пароксизмальних станів. При проведенні дослідження враховувалась індивідуалізована програма догляду та оцінки розвитку для новонароджених (NIDCAP) з доглядом за методом «Кенгуру» [1].

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро–Вілка $>0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння відносних величин проводилося за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників з нормальним розподілом – з використанням t-критерію Стюдента. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні. Рівень статистичної значущості при множинному порівнянні показників I, II та III груп дослідження становив $p < 0,017$, при парному порівнянні показників у межах однієї групи – $p < 0,05$. Критичний рівень значущості розраховано за формулою: $p = 1 - 0,95^n$, де n – кількість порівнянь.

Результати досліджень та їх обговорення

Характеристика груп дослідження за середніми значеннями ГВ, маси та довжини тіла дітей при народженні, гендерною належністю наведена у табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика груп дослідження

Показник	I група (n=29)	II група (n=45)	III група (n=16)
ГВ, тиждень	26,8±0,21	30,3±0,16°	34,3±0,31 °*
Маса тіла при народженні, г	1015,1±32,5	1439,4±49,4°	2048,3±138,4 °*
Довжина тіла при народженні, см	36,2±0,5	39,4±0,51°	44,3±1,4 °*
Стать чоловіча, n (%)	17 (58,6)	22 (48,9)	8 (50,0)

Примітки: ° – статистично значущі відмінності між I та II групами, $p < 0,017$; ° – статистично значущі відмінності між I та III групами, $p < 0,017$; * – статистично значущі відмінності між II та III групами, $p < 0,017$.

Структура основної перинатальної патології у новонароджених I групи дослідження (ГВ 24–28 тижнів) була представлена перинатальним пошкодженням центральної нервової системи (ЦНС) у 7 (24,1%) дітей, бактеріальним сепсисом новонароджених — у 4 (13,9%), ретинопатією ПНД — у 4 (13,8%), бронхолегеневою дисплазією (БЛД) — у 3 (10,3%), постгеморагічною гідроцефалією — у 3 (10,3%), некротичним ентероколітом — у 2 (6,9%), внутрішньошлуночковим (нетравматичним) крововиливом (ВШК) — у 2 (6,9%), інфекцією, специфічною для перинатального періоду, — у 2 (6,9%). Основним захворюванням, яке спричинило необхідність призначення діагностично-лікувального комплексу у стаціонарі, у 2 (6,9%) дітей були вроджені вади розвитку верхньої частини травного каналу (синдром Сандіфера).

Супутня патологія у ПНД I групи дослідження включала БЛД, яку було діагностовано у 14 (48,3%) дітей, вроджену пневмонію — у 9 (31,0%), респіраторний дистрес-синдром — у 8 (27,6%), некротичний ентероколіт — у 6 (20,7%), затримку внутрішньоутробного розвитку — у 1 (3,4%).

Перебіг основного захворювання ускладнився розвитком анемії ПНД у 17 (58,6%) новонароджених даної групи, ретинопатії ПНД — у 16 (55,2%), транзиторної лактазної недостатності — у 3 (10,3%), вторинного гіпотиреозу — у 2 (6,9%).

У I групі дослідження патологічна неврологічна та соматична симптоматика спостерігалися на фоні розвитку перивентрикулярної лейкомаляції у 3 (10,3%) дітей, субепендімальних крововиливів — у 3 (10,3%), ВШК — у 2 (6,9%). Патологічні процеси у ЦНС ускладнилися розвитком венікуліту у 3 (10,3%), венікулодилатації — у 5 (17,2%), постгеморагічної гідроцефалії — у 1 (3,4%) дитини.

У 22 (75,8%) дітей, які народилися при терміні гестації 24–28 тижнів, відмічалися судоми, у 8 (27,6%) — прояви синдрому вегетативних дисфункцій. У 2 (6,9%) дітей даної групи дослідження діагностовано структурну епілепсію.

Основними нозологічними одиницями, які зумовили патологічний перебіг постнатального життя у ПНД II групи дослідження (ГВ 29–32 тижні), були перинатальне пошкодження ЦНС — у 15 (33,4%) дітей, бактеріальний сепсис новонароджених — у 9 (20%), вроджена пневмонія — у 4 (8,9%), некротичний ентероколіт — у 4 (8,9%), синдром дихальних розладів —

у 3 (6,7%), ВШК — у 3 (6,7%). У 2 (4,4%) дітей даної групи основною патологією були множинні вроджені вади розвитку, у 1 (2,2%) дитини — вроджена гідроцефалія.

Супутня патологія у дітей, які народилися при терміні гестації 29–32 тижні, була представлена вродженою пневмонією у 8 (17,8%) новонароджених, некротичним ентероколітом — у 7 (15,6%), респіраторним дистрес-синдромом — у 6 (13,3%), затримкою внутрішньоутробного розвитку — у 4 (8,9%). У II групі дослідження, порівняно з попередньою групою, встановлено статистично значущу меншу частоту розвитку БЛД (відповідно 13,3% та 58,6%, $pII-I < 0,0001$). Слід зазначити, що у 12 (26,7%) дітей даної групи спостерігалися клініко-лабораторні прояви патологічної жовтяниці, які потребували відповідного лікування.

У II групі дослідження основна патологія ускладнилася розвитком анемії ПНД у 19 (42,2%) новонароджених, ретинопатії ПНД — у 12 (26,7%), вторинного гіпотиреозу — у 3 (6,7%), транзиторної лактазної недостатності — у 1 (2,2%).

Патологічні зміни неврологічного статусу у новонароджених II групи дослідження встановлені на фоні формування перивентрикулярної лейкомаляції у 7 (15,6%) дітей, субепендімальних крововиливів — у 4 (8,9%), ВШК — у 3 (6,7%), гіпоплазії мозолистого тіла та мигдаликів мозочку — у 1 (2,2%). Венікулодилатація, як ускладнення патологічного пошкодження головного мозку, розвинулася у 6 (13,3%) дітей даної групи, постгеморагічна гідроцефалія — у 1 (2,2%) дитини. На відміну від попередньої групи дослідження, у новонароджених з ГВ 29–32 тижні не було ознак венікуліту.

Прояви судомного синдрому відмічено у 30 (66,7%) дітей II групи дослідження, синдрому вегетативних дисфункцій — у 15 (33,3%) дітей. Зауважимо, що у 4 (8,9%) дітей, які народилися при терміні гестації 29–32 тижні, виявлено ознаки пароксизмальних станів епілептичного та неепілептичного генезу (опсоклони, десатурація з брадикардією, доброякісний міоклонус сну, апное уві сні). Структурна епілепсія встановлена у 2 (4,4%) дітей цієї групи дослідження.

Основним захворюванням, яке діагностовано у 6 (37,5%) дітей III групи дослідження з ГВ 33–36 тижнів, було перинатальне пошкодження ЦНС; у 2 (12,5%) дітей — некротичний ентероколіт; у 1 (6,3%) — вроджена пневмонія. Судоми новонароджених, ретинопатія ПНД,

Таблиця 3

Частота патернів фонової активності головного мозку у дітей I групи дослідження, n (%)

ПМВ, тижні	N	Патерн фонової активності головного мозку			
		переривчастий	безперервний	змішаний	низьковольтажно-супресивний
31,8±0,5	29	19 (65,5)	0 (0)	4 (13,8)	6 (20,7)
34,9±0,5	29	6 (20,7)	6 (20,7)	13 (44,8)	4 (13,8)
37,3±0,5	20	1 (5,0)	6 (30,0)	10 (50,0)	3 (15,0)
40,7±0,7	15	0 (0)	8 (53,3)	5 (33,4)	2 (13,3)
51,2±5,7	10	0 (0)	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0)

кон'югаційна жовтяниця, бактеріальний сепсис новонароджених, як основні причини порушеного стану ПНД даної групи, встановлено по 6,3% випадків (по 1 дитині). Множинні вади розвитку, вроджена вада серця та незбалансована хромосомна патологія стали основними причинами перебування дітей у стаціонарі також по 6,3% випадків (по 1 дитині).

Супутня патологія у дітей з ГВ 33–36 тижнів включала гіпербілірубінемію – 6 (37,5%) дітей, затримку внутрішньоутробного розвитку – 3 (18,1%), вроджену пневмонію – 1 (6,3%) дитина.

У III групі дослідження, порівняно з I групою, була статистично меншою частота формування анемії ПНД (18,8% та 58,6% відповідно, $r_{III-I}=0,0110$) та ретинопатії ПНД (6,3% та 55,2% відповідно, $r_{III-I}=0,0014$). Прояви вторинного гіпотиреозу, як ускладнення основної патології, було діагностовано у 1 (6,3%) дитини.

У більшості ПНД, які народилися при терміні гестації 33–36 тижнів, не відмічено грубої структурної патології головного мозку, але у 1 (6,3%) дитини встановлено перивентрикулярну лейкомаляцію, у 1 (6,3%) дитини – субепіндемальний крововилив та у 1 (6,3%) дитини – гіпоплазію мозолистого тіла та мигдаликів мозочку. Проте у 9 (56,3%) новонароджених даної групи дослідження спостерігалися прояви судомного синдрому, у 5 (31,2%) – синдрому вегетативних дисфункцій. У 3 (18,8%) дітей діагностовано прояви пароксизмальних станів епілептичного та неепілептичного генезу.

Як складова комплексного нейромоніторингу у ПНД груп дослідження проводилась багатоканальна ЕЕГ, тривалість та кратність якої визначалася особливостями та важкістю клінічних ознак пароксизму та оцінкою неврологічного статусу в динаміці.

Частота реєстрації патернів фонової активності у ПНД I групи дослідження, які народилися у ГВ 24–28 тижнів, наведена у табл. 3.

У I групі дослідження при середньому ПМВ 31,8±0,5 тижня відмічалася абсолютне прева-

лювання переривчастої фонової активності головного мозку (60,5%) за повної відсутності безперервного патерна. У 13,8% випадків встановлено змішаний переривчасто-безперервний тип ЕЕГ. Слід зазначити, що приблизно у 1/5 дітей (20,7%) діагностовано патологічний тип ЕЕГ активності – низьковольтажно-супресивний патерн.

Порівняно з першим обстеженням, при проведенні другого ЕЕГ-моніторингу при середньому ПМВ 34,9±0,5 тижня у ПНД даної групи відмічено статистично значуще зменшення частоти переривчастого патерна (65,5% та 20,7% відповідно, $p=0,0006$), збільшення частоти змішаного патерна (13,8% та 44,8%, $p=0,0101$) на тлі появи безперервного патерна (20,7%) фонової активності головного мозку. При цьому спостерігалася незначне зменшення частоти патологічного низьковольтажно-супресивного патерна (20,7% та 13,8%, $p>0,05$).

При середньому ПМВ 37,3±0,5 тижня (третє обстеження) у ПНД I групи дослідження встановлено статистично значуще зменшення частоти переривчастого патерна ЕЕГ порівняно з першим обстеженням (5,0% та 65,5%, $p<0,0001$) та виразні тенденції до зменшення частоти даного патерна порівняно з другим обстеженням (5,0% та 20,7%, $p>0,05$). Частота виявлення безперервного та змішаного патернів ЕЕГ незначно перевищувала частоту даних показників при попередньому обстеженні дітей I групи. У 15,0% випадків даної групи дослідження зберігалися ЕЕГ-ознаки патологічної активності головного мозку у вигляді низьковольтажно-супресивного патерна.

Аналіз результатів четвертого комплексного обстеження дітей при ПМВ 40,7±0,7 тижня засвідчив абсолютне превалювання безперервного типу ЕЕГ-кривої (53,3%) при зникненні переривчастого патерна фонової активності головного мозку. Незважаючи на досягнення концептуального віку 40 тижнів, у 1/3 дітей зберігалися ознаки змішаного патерна, а у 13,3% випадків – низьковольтажно-супресивного патерна ЕЕГ-активності.

Таблиця 4

Частота патернів фонової активності головного мозку у дітей II групи дослідження, n (%)

ПМВ, тижні	N	Патерн фонової активності головного мозку			
		переривчастий	безперервний	змішаний	низьковольтажно-супресивний
33,9±0,3	45	20 (42,2)	7 (15,6)	20 (42,2)	0 (0)
36,5±0,5	36	8 (25,0)	8 (25,0)	16 (44,4)	4 (11,1)
41,4±1,1	20	1 (5,0)	11 (55,0)	8 (40,0)	0 (0)
48,4±3,1	16	0 (0)	13 (81,3)	3 (18,2)	0 (0)

При проведенні п'ятого ЕЕГ-обстеження, коли діти I групи дослідження досягли середнього ПМВ 51,2±5,7 тижня, фонова активність головного мозку була представлена у 60,0% випадків безперервним патерном, у 40,0% випадків — змішаним переривчастим та безперервним патернами. Слід зазначити відсутність ЕЕГ-ознак ізольованого переривчастого та патологічного низьковольтажно-супресивного патернів у найменших ПНД, середня тривалість життя яких після народження склала приблизно 6 місяців.

Таким чином, ПНД з різноманітною перинатальною патологією, які народилися у терміні гестації 24–28 тижнів, притаманне поступове дозрівання ЕЕГ-активності головного мозку з превалюванням частоти переривчастого патерна на першому місяці життя із поступовою заміною домінантного місця безперервним та змішаним патернами фонової активності впродовж першого півріччя життя. Патологічний фоновий низьковольтажно-супресивний патерн у дітей даної когорти виявлявся до досягнення постменструального віку 40 тижнів, що може свідчити про порушення електрофізіологічних характеристик незрілого пошкодженого головного мозку найменших ПНД.

Частота реєстрації патернів фонової активності головного мозку у ПНД II групи дослідження, які народилися у ГВ 29–32 тижні, наведена у табл. 4.

При проведенні першого ЕЕГ-обстеження у середньому ПМВ 33,9±0,3 тижня у дітей II групи дослідження встановлено рівномірне переважання частоти переривчастого та змішаного патернів (по 42,2%) з мінімальною частотою виявлення безперервного типу ЕЕГ-кривої. Слід зазначити відсутність дітей з пато-

логічним низьковольтажно-супресивним патерном фонової активності головного мозку при даному терміні ПМВ.

У динаміці спостереження результати другого ЕЕГ-моніторингу при середньому ПМВ 36,5±0,5 тижня у дітей даної групи відмічено тенденції до зменшення частоти переривчастого патерна та тенденції до збільшення частоти безперервного патерна без суттєвої зміни частоти змішаного патерна, порівняно з першим обстеженням. У 11,1% випадків даної групи у представленому терміні ПМВ спостерігалися ознаки патологічного низьковольтажно-супресивного патерна.

Порівняно з першим обстеженням, при досягненні ПМВ, який відповідає терміну «доношеності» (41,4±1,1 тижня), у дітей II групи дослідження діагностовано статистично значуще зниження частоти переривчастого патерна (42,2% та 5,0%, $p=0,0029$) та статистично значуще збільшення частоти безперервного патерна (15,6% та 55,0%, $p=0,0012$). Частота виявлення змішаного патерна фонової активності головного мозку залишалася на рівні 40,0%. Ознаки патологічного низьковольтажно-супресивного патерна не виявлені у жодної дитини.

Четверте комплексне ЕЕГ-обстеження дітей II групи дослідження, які досягли ПМВ 48,4±3,1 тижня, встановило звуження характеристик фонової активності головного мозку до абсолютного домінування безперервного патерна у 81,3% випадків при збереженні змішаного переривчастого та безперервного патерна у 18,2% випадків. При даному терміні ПМВ також не було ознак патологічного низьковольтажно-супресивного патерна ЕЕГ.

Загальний аналіз фонової активності головного мозку у ПНД, які народилися при терміні

Таблиця 5

Частота патернів фонової активності головного мозку у дітей III групи дослідження, n (%)

ПМВ, тижні	N	Патерн фонової активності головного мозку			
		переривчастий	безперервний	змішаний	низьковольтажно-супресивний
36,4±0,6	16	3 (18,8)	7 (43,8)	5 (31,2)	2 (12,5)
38,4±1,7	14	0 (0)	7 (50,0)	6 (42,9)	1 (7,1)
48,7±3,5	8	0 (0)	8 (100,0)	0 (0)	0 (0)

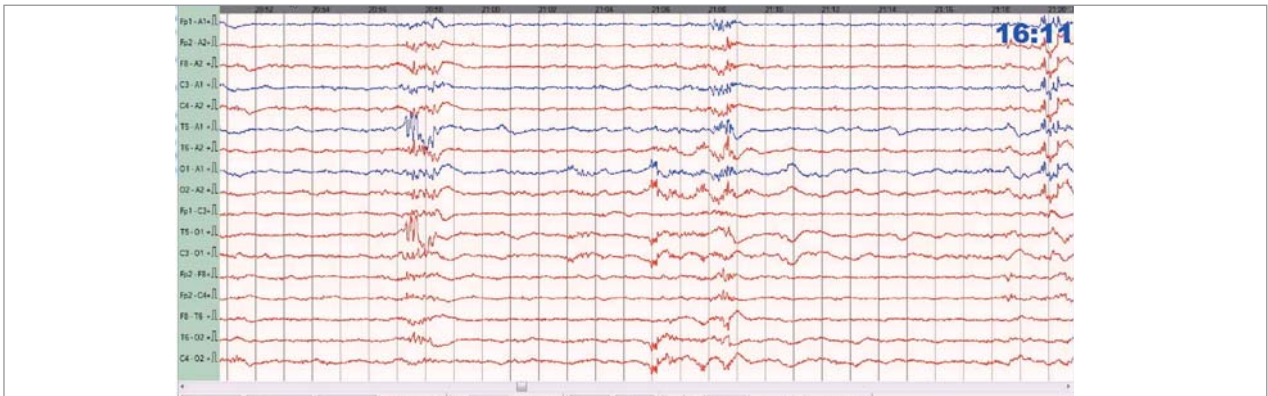


Рис. 2. Патерн ЕЕГ дитини Л., ГВ 28 тижнів, ПМВ 31 тиждень. Реєструється переривчастий патерн з міжспалаховими проміжками 7–8 секунд

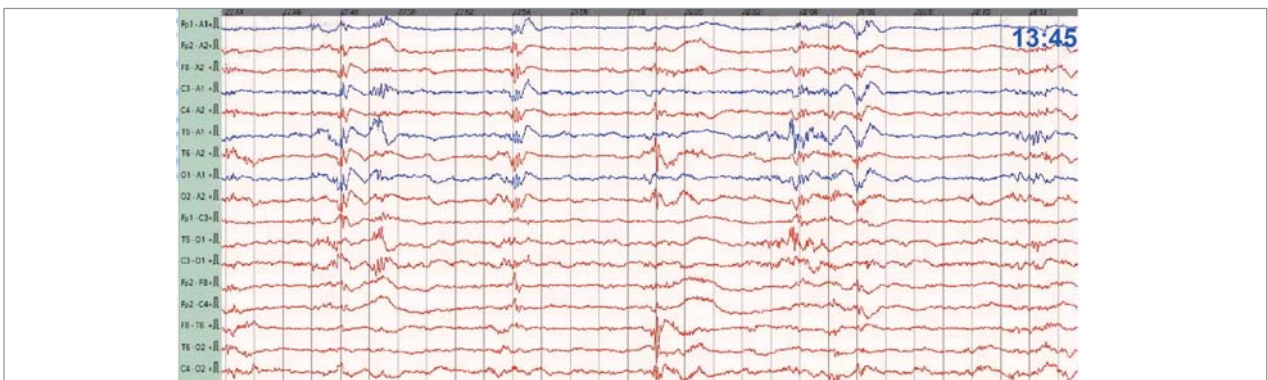


Рис.3. Патерн ЕЕГ дитини Л., ГВ 28 тижнів, ПМВ 35 тижнів. Реєструється переривчастий патерн з міжспалаховими проміжками 3–4 секунди під час глибокої фази сну (nREM)

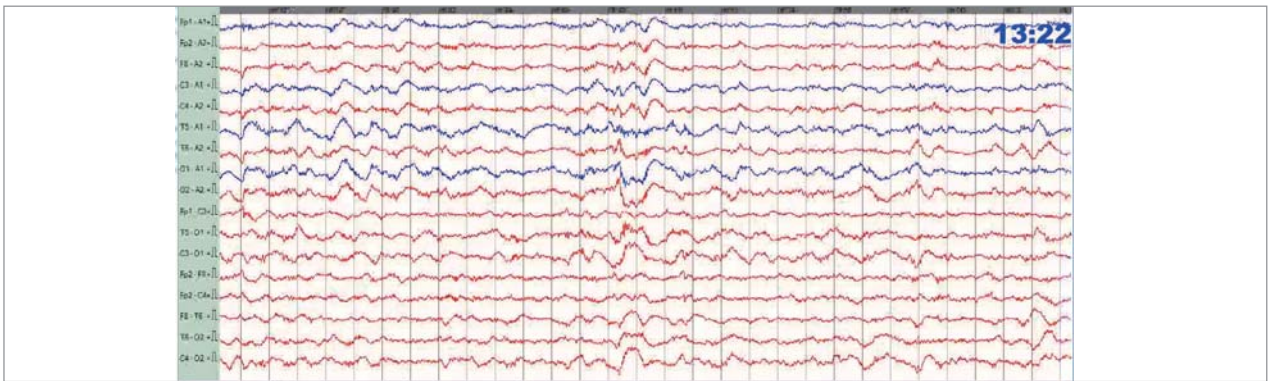


Рис.4. Патерн ЕЕГ дитини Л., ГВ 28 тижнів, ПМВ 35 тижнів. Реєструється безперервний патерн фонові активності під час поверхневого сну (REM)

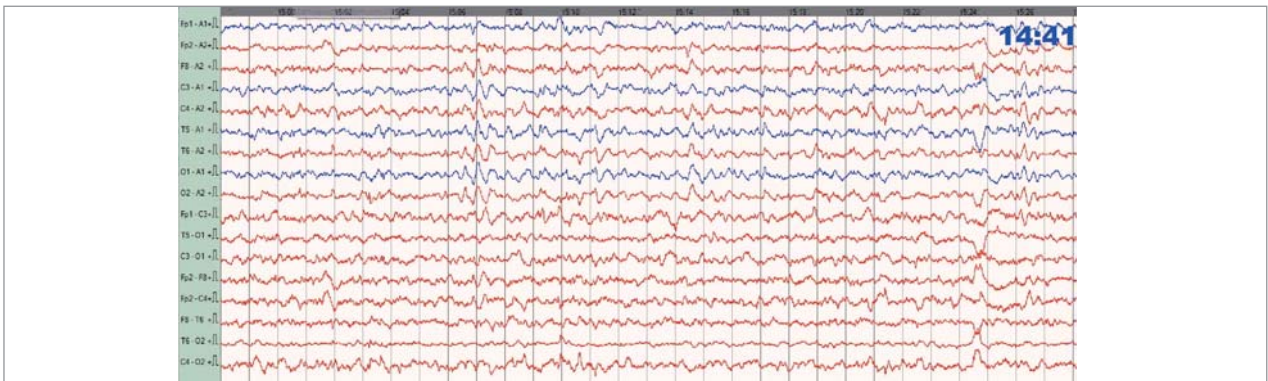


Рис.5. Патерн ЕЕГ дитини Л., ГВ 28 тижнів, ПМВ 47 тижнів. Реєструється суцільно безперервний патерн фонові активності з включеннями загострених хвиль

гестації 29–32 тижні та мали прояви перинатальної патології, засвідчив також поступове дозрівання електрофізіологічних характеристик зі зміною переважання частоти переривчастого та змішаного патернів на першому місяці постнатального життя на домінування безперервного патерна головного мозку при досягненні терміну «доношеності» упродовж перших трьох місяців постнатального життя. Незрілий головний мозок дітей даної гестаційної когорти може продукувати патологічну картину у вигляді низьковольтажно-супресивної активності електроенцефалографічної кривої, але зі значно меншою частотою порівняно з дітьми, які народилися у 24–28 тижнів гестації.

Частота реєстрації патернів фонові активності у ПНД III групи дослідження, які народилися у ГВ 33–36 тижнів, наведена у табл. 5.

При проведенні аналізу першого ЕЕГ-обстеження у дітей III групи дослідження при середньому ПМВ $36,4 \pm 0,6$ тижня встановлено переважання частоти формування безперервного патерна (43,8%) над частотою змішаного (31,2%) та переривчастого (18,8%) патернів. Слід зазначити, що, незважаючи на відносно «зрілий» вік, у 12,5% дітей даної групи було діагностовано ознаки патологічного низьковольтажно-супресивного патерна ЕЕГ.

У динаміці ЕЕГ-моніторингу друге обстеження ПНД при середньому ПМВ $38,4 \pm 1,7$ тижня також виявило домінування частоти безперервного (50,0%) та змішаного (42,9%) патернів фонові активності головного мозку при абсолютному зникненні переривчастого патерна. У 1 (7,1%) дитини відмічено формування патологічного патерна низьковольтажно-супресивної активності ЕЕГ-кривої.

Третє комплексне обстеження дітей III групи дослідження встановило 100% домінування безперервного патерна фонові активності головного мозку при досягненні середнього ПМВ $48,7 \pm 3,5$ тижня за відсутності ознак патологічного патерна.

Отримані результати засвідчили, що у когорті «пізніх» ПНД відмічається поступове дозрівання електрофізіологічної активності головного мозку впродовж першого місяця постнатального життя, іноді з формуванням патологічного низьковольтажно-супресивного патерна, з його завершенням наприкінці третього місяця життя.

На рис. 2–5 наведено динамічний запис ЕЕГ-дослідження пацієнта Л., який народився у 28 тижнів гестації, з демонстрацією різних

патернів фонові активності у динаміці лікування.

Таким чином, багатоканальна ЕЕГ є однією з важливих складових комплексного нейромоніторингу ПНД з проявами перинатальної патології, яка дає змогу встановити особливості фонові активності головного мозку дітей з урахуванням терміну гестації при народженні та терміну постнатального життя. При інтерпретації результатів ЕЕГ у даної когорти пацієнтів необхідно враховувати ПМВ дитини для достовірної інтерпретації електричної активності головного мозку з превалюванням переривчастого та змішаного патернів на ранніх термінах гестації з поступовою зміною домінування безперервного патерна при досягненні ПМВ 40 тижнів. Виявлення патологічного низьковольтажно-супресивного патерна після 29 тижня гестації свідчить про порушення електрофізіологічної активності головного мозку у ПНД, що визначає необхідність дообстеження та корекції лікувального комплексу.

Висновки

1. Фонова активність є основною характеристикою біоелектричної активності головного мозку, що реєструється протягом запису ЕЕГ у ПНД.

2. ПНД характеризуються значною частотою розвитку перинатальної патології з формуванням функціональної та органічної патології ЦНС, що потребує проведення комплексного нейромоніторингу, включаючи багатоканальну ЕЕГ з визначенням фонові активності головного мозку у динаміці виходжування та лікування.

3. ПНД, які народилися у терміні гестації 24–28 тижнів, притаманне поступове дозрівання ЕЕГ-активності головного мозку з превалюванням частоти переривчастого патерна на першому місяці життя та поступовою заміною домінуючого місця безперервним та змішаним патернами фонові активності впродовж першого півріччя життя.

4. Загальний аналіз фонові активності головного мозку у ПНД, які народилися у терміні гестації 29–32 тижні та мали прояви перинатальної патології, засвідчив поступове дозрівання електрофізіологічних характеристик зі зміною переважання частоти переривчастого та змішаного патернів на першому місяці постнатального життя на домінування безперервного патерна головного мозку при досягненні концептуального віку 40 тижнів впродовж перших трьох місяців постнатального життя.

5. У когорті «пізніх» ПНД, які народилися у терміні гестації 33–36 тижнів, відмічалася поступове дозрівання електрофізіологічної активності головного мозку впродовж першого місяця постнатального життя, іноді з формуванням патологічного низьковольтажно-супресивного патерна, з його завершенням наприкінці третього місяця життя.

6. Виявлення патологічного низьковольтажно-супресивного патерна за даними ЕЕГ після 29 тижня гестації свідчить про порушення електрофізіологічної активності головного мозку у дітей усіх вікових груп, що потребує їх дообстеження та корекції лікувального комплексу.

Перспективи подальших досліджень передбачають проведення багатоцентрових мультинаціональних досліджень із залученням численної когорти пацієнтів неонатальної групи, які народилися передчасно, з визначенням особливостей показників комплексного ЕЕГ-моніторингу (синхронності, диференціації пробудження/сон, транзиторних графоелементів, біоелектричної активності головного мозку тощо) з урахуванням ГВ та ПМВ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Шунько Є.Є. — науковому керівникові дисертації, член-кор. НАМН України, проф., д.мед.н., зав. кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика за проведення аналізу та узагальнення отриманих результатів.

Бабінцевій А.Г. — д.мед.н., доценту кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» за проведення статистичної обробки отриманих результатів.

Орловій Т.О. — заслуженому лікарю України, зав. відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ» за плідну співпрацю та чуйне керівництво.

Івановій Т.П. — к.мед.н., заступнику головного лікаря НДСЛ «ОХМАТДИТ» за організацію та підтримку у втіленні проекту комплексної діагностики передчасно народжених дітей.

Беловій О.О. — к.мед.н., асистенту кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика за редакцію та допомогу в підготовці статті до друку.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Als H, McAnulty BG. (2011). The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants. *Curr Womens Health Rev.* 7(3): 288-301. doi:10.2174/157340411796355216
- Britton JW, Frey LC, Hopp JL et al. (2016). Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. Chicago: American Epilepsy Society. <http://dx.doi.org/10.5698/978-0-9979756-0-4>
- Castro Conde JR, Barrios DG, Campo CG et al. (2017). Visual and quantitative EEG analysis in healthy term neonates within the first 6 hours and the third day of birth. *Pediatric Neurology.* doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.024
- Dash D, Dash C, Primrose S et al. (2017). Update on minimal standards for electroencephalography in Canada: a review by the Canadian Society of Clinical Neurophysiologists. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 44(6): 631-642. doi:10.1017/cjn.2017.217
- Feng J, Ruan Y, Cao Q et al. (2017). General movements and electroencephalogram as a predictive tool of high-risk neonatal neurodevelopmental outcome. *Biomedical Research.* 28(18): 7810–7814.
- Fogtman EP, Plomgaard AM, Greisen G et al. (2017). Prognostic accuracy of electroencephalograms in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics.* 139(2). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/2/e20161951>
- Guyer C, Werner H, Wehrle F et al. (2019). Brain maturation in the first 3 months of life, measured by electroencephalogram: a comparison between preterm and term-born infants. *Clinical Neurophysiology.* 130(10): 1859-1868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.230>
- Hellstrom-Westas L. (2018). Neonatal electroencephalography. *Neonatology.* Springer, Cham: 2081–2090. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29489-6_268
- Kuratani J, Pearl PL, Sullivan LR et al. (2016). American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5: Minimum Technical Standards for Pediatric Electroencephalography. *The Neurodiagnostic Journal.* 56(4): 266-275. <https://doi.org/10.1080/21646821.2016.1245568>
- Lloyd RO, Goulding RM, Filan PM et al. (2014). Overcoming the practical challenges of electroencephalography for very preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica.* 104: 152–157.
- Marcuse LV, Fields MC, Yoo JJ. (2016). *Roman's Primer of EEG.* Elsevier: 216.
- Mastrangelo M, Scelsa B, Pisani F. (2019). Abnormal Neonatal Patterns. In: Mecarelli O. (eds) *Clinical Electroencephalography.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04573-9_19
- Norsalla MON, Silva DF, Botelho RV. (2009). Significance of background activity and positive sharp waves in neonatal electroencephalogram as prognostic of cerebral palsy. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2009000400007&script=sci_arttext
- O'Toole JM, Boylan GB. (2019). Quantitative preterm EEG analysis: the need for caution in using modern data science techniques. *Front Pediatr.* <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00174/full>

15. Pisani F, Pavlidis E. (2018). The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection. Expert review of Neurotherapeutics. 18: 95–100. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1413352>
16. Schang D, Chauvet P, Nguyen S et al. (2018). Automatic abnormal electroencephalograms detection of preterm infants. Journal of Data Analysis and Information Processing. 6(4): 141–145.
17. Shellhaas RA. (2015). Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 20(3): 149–153.
18. Suppiej A, Cainelli E, Cappelari A et al. (2017). Spectral analysis highlight developmental EEG changes in preterm infants without overt brain damage. Neuroscience Letters. 649(10): 112–115. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.021>
19. Tsuchida T, Wusthoff CJ, Shellhaas RA et al. (2013). ACNS standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. J Clin Neurophys. 30(2): 161–173. doi:10.1097/WNP.0b013e3182872b24
20. Weeke LC, van Ooijen IM, Groenendaal F et al. (2017). Rhythmic EEG patterns in extremely preterm infants: classification and association with brain injury and outcome. Clinical Neurophysiology. 128(12): 2428–2435. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.035>

Відомості про авторів:

Костюкова Дарія Миколаївна — заочний аспірант каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, зав. кабінету «Комплексного нейромоніторингу з дитячою лабораторією сну» відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-8648-1225>

Стаття надійшла до редакції 13.07.2019 р., прийнята до друку 11.11.2019 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.34-007.274-089-06

**О.К. Слепов¹, М.Ю. Мигур¹, О.П. Пономаренко¹,
Н.І. Грасюкова², В.П. Сорока¹**

Вплив патологічних змін евентрованих органів на ступінь вісцеро-абдомінальної диспропорції при неускладненому гастрошизисі

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
²Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):18-22; doi 10.15574/SP.2019.103.18

For citation: Slieпов O, Migur M, Ponomarenko O, Hrasjukova N, Soroka V. (2019). The influence of the eventrated viscera injuries on viscerо-abdominal disproportion degree in simple gastroschisis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 18-22. doi 10.15574/SP.2019.103.18

Патологічні зміни евентрованих органів при гастрошизисі (ГШ) призводять до порушення функціонування шлунково-кишкового тракту в післяопераційному періоді, збільшують тривалість перебування у стаціонарі та летальність, проте їх вплив на ступінь розвитку вісцеро-абдомінальної диспропорції (ВАД) досліджено недостатньо.

Мета: дослідити вплив патологічних змін евентрованих органів на ступінь ВАД при неускладненому ГШ.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 107 новонароджених дітей з неускладненим ГШ, яким проведено хірургічну корекцію вади в умовах ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (n=84) та Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні (n=23), за період з 1987 по 2019 рр. До 1-ї групи зараховані пацієнти, у яких евентровані органи були не змінені (17,8%; n=19). До 2-ї групи увійшли новонароджені, у яких виявлено помірні зміни евентрованих петель кишечника (33,6%; n=36). У дітей 3-ї групи спостерігалися виразні зміни евентрованих органів (48,6%; n=52).

Результати. У пацієнтів без патологічних змін евентрованих органів достовірної різниці у частоті відсутності ВАД та ВАД помірного ступеня не виявлено (31,5% проти 68,4%; p=0,12). Виразної ВАД серед пацієнтів цієї групи не діагностовано. За наявності помірних патологічних змін відсутність ВАД та її виразний ступінь спостерігались з однаковою частотою (13,9%), проте достовірно частіше діагностовано помірний ступінь ВАД (13,9% проти 72,2%; p=0,001). У всіх дітей з виразними змінами евентрованих органів діагностовано ВАД, а достовірних відмінностей щодо частоти помірної та виразної ВАД не виявлено (40,4% проти 59,6%; p=0,15).

Висновки. Виразність патологічних змін евентрованих органів при неускладненому ГШ має вирішальний вплив на розвиток ВАД та її ступінь. Рівень доказовості. Рівень III.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гастрошизис, патологічні зміни евентрованих органів, вісцеро-абдомінальна диспропорція, хірургічне лікування.

The influence of the eventrated viscera injuries on viscerо-abdominal disproportion degree in simple gastroschisis

O. Slieпов¹, M. Migur¹, O. Ponomarenko¹, N. Hrasjukova², V. Soroka¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²Mykolaiv Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Eventrated viscera injuries in gastroschisis (GS) lead to postoperative motility disturbance, increase the length of hospital stay and mortality, however, their influence on the degree of viscerо-abdominal disproportion (VAD) has not been sufficiently studied.

Aim of the study. To investigate the effect of eventrated viscera injuries on the degree of VAD in simple gastroschisis.

Materials and methods. This study enrolled 107 infants with simple GS that underwent surgical management at SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (n=84) and Mykolaiv Regional Children's Clinical Hospital (n=23) for the period from 1987 to 2019. Group 1 enrolled the patients without bowel damage (17.8%; n=19). Group 2 included the newborns with moderate bowel injuries (33.6%; n=36). The children from group 3 showed severe affected eventrated viscera (48.6%; n=52).

Results. No significant difference in the incidence of absent and moderate VAD was found (31.5% vs. 68.4%; p=0.12) among the patients without bowel damage. A severe VAD was not diagnosed among the patients of this group. The absence of VAD and its severe degree were observed with the same rate (13.9%) among the newborns with moderate bowel injuries, however, a moderate VAD was diagnosed significantly more often (13.9% vs. 72.2%; p=0.001). The absence of VAD wasn't observed among the children who had severe affected eventrated viscera, and no significant difference in the frequency of moderate and severe VAD was found (40.4% versus 59.6%; p=0.15).

Conclusion. The severity of eventrated viscera injuries in simple gastroschisis has a decisive influence on the development of viscerо-abdominal disproportion and its degree.

Level of evidence. Level III.

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.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: gastroschisis, eventrated viscera injuries, viscerо-abdominal disproportion, surgical treatment.

Влияние патологических изменений эвентрированных органов на степень висцеро-абдоминальной диспропорции при неосложненном гастрошизисе

А.К. Слепов¹, М.Ю. Мигур¹, А.П. Пономаренко¹, Н.И. Грасюкова², В.П. Сорока¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²Николаевская областная детская клиническая больница, Украина

Патологические изменения эвентрированных органов при гастрошизисе (ГШ) приводят к нарушению функционирования желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре и летальность, однако их влияние на степень развития висцеро-абдоминальной диспропорции (ВАД) исследовано недостаточно.

Цель: исследовать влияние патологических изменений эвентрированных органов на степень ВАД при неосложненном ГШ.

Материалы и методы. В исследование были включены 107 новорожденных детей с неосложненным ГШ, которым проведена хирургическая коррекция порока в условиях ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» (n=84) и Николаевской областной детской клинической больницы (n=23), за период с 1987 по 2019 гг. Все пациенты были разделены на три группы. К 1-й группе отнесены пациенты, у которых эвентрированные органы были без изменений (17,8%; n=19). Во 2-ю группу вошли новорожденные, у которых обнаружены умеренные изменения эвентрированных петель кишечника (33,6%; n=36). У детей 3-й группы наблюдались выраженные изменения эвентрированных органов (48,6%; n=52).

Результаты. У пациентов без патологических изменений эвентрированных органов достоверных различий в отсутствии ВАД и умеренной ВАД не обнаружено (31,5% против 68,4%; p=0,12). Выраженная степень ВАД среди пациентов этой группы не диагностирована. При наличии умеренных патологических изменений отсутствие ВАД и ее выраженная степень наблюдались с одинаковой частотой (13,9%), однако достоверно чаще встречалась умеренная степень ВАД (13,9% против 72,2%; p=0,001). Среди детей, имевших выраженные изменения эвентрированных органов, случаи отсутствия ВАД не диагностированы, а достоверных различий относительно частоты умеренной и выраженной ВАД не установлено (40,4% против 59,6%; p=0,15).

Выводы. Выраженность патологических изменений эвентрированных органов при неосложненном ГШ оказывает решающее влияние на развитие ВАД и ее степени.

Уровень доказательности. Уровень III.

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).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гастрошизис, патологические изменения эвентрированных органов, висцеро-абдоминальная диспропорция, хирургическое лечение.

Вступ

Незважаючи на останні досягнення в дитячій хірургії, гастрошизис (ГШ) і досі залишається однією з найважчих вад розвитку, яка потребує проведення оперативного лікування дитини одразу після народження та пов'язана із значним рівнем летальності [12]. Хірургічна корекція вади може бути проведена одномоментно або шляхом етапних оперативних втручань, із застосуванням власних тканин передньої черевної стінки (ПЧС), штучних заплат, пуповини або з використанням мішка Шустера [9,12]. Відомою причиною етапного хірургічного лікування ГШ є висцеро-абдоминальна диспропорція (ВАД) [3,9]. Проте, навіть за відсутності ВАД, первинна пластика дефекту ПЧС може призвести до розвитку компартмент-синдрому у післяопераційному періоді через наявність запальних змін евентрованих органів [3]. Патологічні зміни евентрованих органів при ГШ є предметом сучасних світових досліджень, оскільки останні призводять до ускладнень перебігу післяопераційного періоду, зростання летальності та впливають на тактику оперативного лікування цих пацієнтів [1].

Мета дослідження: дослідити вплив патологічних змін евентрованих органів на ступінь ВАД при неускладненому ГШ.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було залучено 107 новонароджених дітей з неускладненим ГШ, яким проведено хірургічну корекцію вади в умовах ДУ «Інститут педиатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (n=84) та Миколаївської обласної

дитячої клінічної лікарні (n=23), за період з 1987 по 2019 рр. Середня вага новонароджених становила $2525,25 \pm 63,8$ г, гестаційний вік – $36,8 \pm 0,2$ тижні. У новонароджених дітей, які були включені у дослідження, вивчалися наявність та ступінь виразності патологічних змін евентрованих органів та висцеро-абдоминальної диспропорції.

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

Для проведення дослідження впливу патологічних змін евентрованих органів на ступінь ВАД при неускладненому ГШ усі пацієнти були розподілені на три групи. До 1-ї групи зараховані пацієнти, у яких евентровані органи були не змінені (17,8%; n=19), при цьому петлі кишечника еластичні, рожеві, блискучі, без нашарування фібрину (рис. 1).

До 2-ї групи увійшли новонароджені, у яких було виявлено помірні зміни евентрованих петель кишечника (33,6%; n=36). Останні мали помірний набряк та потовщення кишкової стінки, матовість серозної оболонки, відсутність фібрину або поодинокі його нашарування, збережену еластичність та рожевий колір кишки (рис. 2).

У дітей 3-ї групи спостерігалися виразні зміни евентрованих петель (48,6%; n=52). У них мали місце поширені нашарування фібрину, хрящоподібна консистенція кишки (набряк і потовщення) та її багрянний колір (рис. 3).

Оцінку статистичної значущості різниці між порівнюваними групами проводили за критері-



Рис. 1. Незмінні евентровані органи при гастрошизисі



Рис. 2. Помірно змінні евентровані органи



Рис. 3. Виразні зміни евентрованих органів

ем χ^2 -квадрат (Chi-squared test). Значення P , менші за 0,05, вважали достовірними.

Результати досліджень

Вісцero-абдомінальну диспропорцію виявлено у 89,7% новонароджених, з них помірний ступінь ВАД установлено у 56,1% ($n=60$), а виразний – у 33,6% ($n=36$) малюків. У 10,3% дітей ($n=11$) ВАД не було.

Серед новонароджених з неускладненим ГШ 1-ї групи (17,8%; $n=19$) не виявлено ВАД у 6 (31,5%) випадках, ВАД помірного ступеня виявлено у 13 (68,4%) дітей (табл.). Серед малюків 2-ї групи (33,6%; $n=36$) не виявлено ВАД у 5 (13,9%), ВАД помірного ступеня виявлено у 26 (72,2%), виразного – у 5 (13,9%) новонароджених дітей. У дітей 3-ї групи (48,6%; $n=52$) помірна ВАД виявлена у 21 (40,4%) випадку, а виразна ВАД – у 31 (59,6%). Тобто ВАД була у всіх пацієнтів із виразними змінами евентрованих органів.

Проведено оцінку статистичної значущості різниці частоти виявлення ВАД між порівнюваними групами. У пацієнтів без патологічних змін евентрованих органів достовірної різниці у частоті відсутності та помірної ВАД не виявлено (31,5% проти 68,4%; $p=0,12$). Виразний ступінь ВАД серед пацієнтів цієї групи не діагностовано. За наявності помірних патологічних змін відсутність ВАД та її виразний ступінь спостерігались з однаковою частотою (13,9%), проте достовірно частіше діагностовано помірний ступінь ВАД (13,9% проти 72,2%; $p=0,001$). Серед дітей, які мали виразні зміни евентрованих органів, у жодному випадку не діагностовано відсутності ВАД, а достовірних відмінностей частоти помірної та виразної ВАД не встановлено (40,4% проти 59,6%; $p=0,15$).

Дискусія

За даними літератури, ураження кишечника при ГШ підвищують захворюваність та летальність таких пацієнтів [1,2,4]. Іншою причиною, яка призводить до несприятливих результатів лікування ГШ та викликає потребу у проведенні етапного хірургічного лікування, є ВАД [12]. При спробі проведення первинної радикальної пластики ПЧС у дитини з ВАД розвивається абдомінальний компартмент-синдром внаслідок вторинного підвищення внутрішньо-черевного тиску [5,11]. Для уникнення цього хірургами розроблено різні тактики етапних оперативних втручань: із застосуванням власних тканин ПЧС, штучних заплат, пуповини

Таблиця

Залежність ступеня вісцеро-абдомінальної диспропорції від виразності запальних змін евентрованих органів при неускладненому гастрошизисі

Група порівняння	Ступінь ВАД		
	Немає	Помірний	Виразний
1 група (17,8%; n=19)	6 (31,5%)	13 (68,4%)	0
2 група (33,6%; n=36)	5 (13,9%)	26 (72,2%)	5 (13,9%)
3 група (48,6%; n=52)	0	21 (40,4%)	31 (59,6%)

або з використанням мішка Шустера [9,12]. Незважаючи на те, що патологічні зміни евентрованих органів та ВАД вважаються основними складовими, які впливають на результати лікування ГШ, останні переважно вивчаються окремо. Ми провели дослідження впливу виразності патологічних змін евентрованих органів на ступінь розвитку ВАД у пацієнтів з неускладненим ГШ.

Відсутність запальних змін евентрованих органів спостерігається рідко і, за нашими даними, становить 17,8%. У переважній більшості цих пацієнтів діагностується помірний ступінь ВАД (68,4%) або її відсутність (31,5%). Також серед дітей цієї групи спостерігається найнижчий рівень летальності [1]. Найбільша варіабельність ступенів ВАД виявляється у малюків із помірними змінами евентрованих органів (33,6%). Так, відсутність ВАД та виразний її ступінь виявляються з однаковою частотою (13,9%), проте достовірно частіше має місце помірний ВАД (72,2%). Виразні запальні зміни виявлено у більшості пацієнтів з ГШ (48,6%). На тлі таких патологічних змін евентрованих органів новонароджені мали виразну (59,6%) та помірну (40,4%) ВАД. Це свідчить, що зі збільшенням виразності запальних змін евентрованих органів спостерігається збільшення ступеня ВАД. За наявності у пацієнта комбінації запальних змін та виразної ВАД встановлено зростання летальності (від 10,3% до 64,3%) [1].

Експериментальними дослідженнями було показано, що кишкові ураження, які спостерігаються при ГШ у людини, можуть бути відтворені на тваринних моделях (плодах пацюків, зайців тощо) [6,7]. У цих дослідженнях було показано, що внаслідок внутрішньоутробного впливу ферментів меконію на евентрований кишечник в останньому розвивається асептичний запальний процес, що призводить до розвитку набряку усіх шарів середньої кишки, яка при ГШ розвивається поза межами черевної порожнини — в амніотичній рідині [4]. За рахунок цього евентровані органи збільшуються у розмірах, що призводить до розвитку ВАД. Такий механізм розвитку ВАД пояснює,

чому у жодного пацієнта без запальних змін середньої кишки не було діагностовано виразної ВАД, а серед дітей із виразними її змінами не спостерігалось випадків відсутності ВАД, але переважав виразний ступінь останньої.

Вісцеро-абдомінальна диспропорція у пацієнтів з ГШ значно збільшує тривалість перебування у стаціонарі, витрати на лікування та є вторинним ускладненням, оскільки ВАД є наслідком внутрішньоутробно набутих запальних змін евентрованих органів. Тому для профілактики останніх дослідниками розробляються різні експериментальні тактики фетальної терапії [2,4,7,10]. Серед описаних у літературі найбільш ефективними виявились: замісне переливання амніотичної рідини, інтраамніотичне введення дексаметазону, індукція фетального діурезу за допомогою інтраамніотичного введення фуросеміду (для прискорення кліренсу інтраамніотичних субстанцій), терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами (TRASCET) [2,4,6,7,10].

Сьогодні найбільша увага науковців прикута до методу TRASCET [6–8]. Останні дослідження ГШ, які були проведені на моделі плодів зайців, показали, що інтраамніотичне введення мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) призводило до достовірного уникнення запальних змін евентрованих органів порівняно з плодами, яким вводили фізіологічний розчин натрію хлориду, та тими, які не отримували фетальної терапії після штучного створення ГШ [6,7]. Незважаючи на те, що введення МСК в амніотичну рідину може бути проведене шляхом звичайного амніоцентезу, TRASCET і досі не застосовується для лікування плодів із ГШ у людей. Це пов'язано з недостатнім вивченням питання безпечності терапії, дозування та періодичності введення МСК, терміну гестації початку лікування та показань щодо їх застосування у кожному окремому випадку.

Висновки

Вісцеро-абдомінальна диспропорція у пацієнтів з неускладненим ГШ є наслідком внутрішньоутробно набутих запальних змін евентрованих органів. Ступінь виразності патологічних

змін евентрованих органів має прямий вплив на ступінь ВАД, збільшуючи його. Для покращення лікування пацієнтів із ГШ майбутні дослідження мають бути спрямовані на розробку тактик

фетальної терапії з метою внутрішньоутробного попередження розвитку цих патологічних змін.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Slepov O, Migur M, Ponomarenko O, Grasyukova N, Tabachnikova E. (2018). The Impact of Eventrated Organs Status on the Clinical Course and Prognosis of Simple Gastroschisis. *Sovremennaya Pediatriya*. 1(89): 97–102 [Слепов ОК, Мигур МЮ, Пономаренко ОП, Грасюкова НІ, Табачнікова ЄЮ. (2018). Вплив стану евентрованих органів при неускладненому гастрошизисі на клінічний перебіг і прогноз цієї вади. *Современная педиатрия*. 1(89): 97–102]
2. Auber F, Danzer E, Noche-Monnery ME, Sarnacki S et al. (2013, Feb). Enteric nervous system impairment in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg*. 23(1): 29–38.
3. Campos BA, Tatsuo ES, Miranda ME. (2009). Omphalocele: how big does it have to be a giant one? *Journal of Pediatric Surgery*. 44(7): 1474–1475. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.060
4. Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Henriques-Coelho T et al. (2002, Jan). Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 37(1): 31–5. PMID: 11781982
5. Eunyoung Jwa, Seong Chul Kim, Dae Yeon Kim, Ji-Hee Hwang et al. (2014, Dec). The Prognosis of Gastroschisis and Omphalocele. *Korean Assoc Pediatr Surg* 20;2.
6. Feng C, Graham CD, Connors JP, Brazzo J et al. (2016, Jan). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) mitigates bowel damage in a model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 51(1): 56–61. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.011. Epub 2015 Oct 22.
7. Feng C, Graham CD, Shieh HF, Brazzo JA et al. (2017, Jan). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a leporine model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 52(1): 30–34. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.10.016. Epub 2016 Oct 26.
8. Graham CD, Shieh HF, Brazzo JA, Zurakowski D, Fauza DO. (2017, Jun). Donor mesenchymal stem cells home to maternal wounds after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model. *J Pediatr Surg*. 52(6): 1006–1009. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.03.027. Epub 2017 Mar 18.
9. Patkowski D, Czernik J, Baglaj SM. (2005). Active enlargement of the abdominal cavity — a new method for earlier closure of giant omphalocele and gastroschisis. *European Journal of Pediatric Surgery*. 15(1): 22–25. doi:10.1055/s-2004-830542
10. Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. (2003, Oct). Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation? *J Pediatr Surg*. 38(10): 1506–11.
11. Soares H, Silva A, Rocha G, Pissarra S, Correia Pinto J, Guimaraes H. (2010, Feb). Gastroschisis: preterm or term delivery? *Clinics (Sao Paulo)*. 65(2): 139–142.
12. Svetanoff WJ, Zendejas B, Demehri FR, Cuenca A, Nath B, Smithers CJ. (2019, Jan 15). Giant Gastroschisis with Complete Liver Herniation: A Case Report of Two Patients. *Case Rep Surg*. 2019: 4136214. doi:10.1155/2019/4136214

Відомості про авторів:

Слепов Олександр Костянтинович — д.мед.н., проф., керівник відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. +38(044) 483 62 28; <https://orcid.org/0000-0002-6976-1209>

Мигур Михайло Юрійович — лікар-хірург дитячий, м.н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. +38(044) 483 62 28; <https://orcid.org/0000-0002-9513-5965>

Пономаренко Олександр Петрович — к.мед.н., зав. відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. +38(044) 483 62 28.

Грасюкова Наталія Іванівна — к.мед.н., лікар-хірург дитячий, Миколаївська обласна дитяча лікарня. Адреса: м. Миколаїв, вул. Миколаївська, 21.

Сорока Василь Петрович — к.мед.н., пров.н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. +38(044) 483 62 28; <https://orcid.org/0000-0001-9786-1015>

Стаття надійшла до редакції 08.08.2019 р., прийнята до друку 15.11.2019 р.

УДК 616.248-071.2-07

О.В. Шарикадзе

Особенности течения бронхиальной астмы на фоне коморбидной патологии у детей дошкольного возраста

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):23-28; doi 10.15574/SP.2019.103.23

For citation: Sharikadze OV. (2019). The features of bronchial asthma in depend on the comorbid pathology in preschool children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 23-28. doi 10.15574/SP.2019.103.23

Мета: аналіз поширеності бронхіальної астми (БА), її структури за наявності коморбидної патології для визначення ймовірних предикторів формування БА у дітей дошкільного віку.

Матеріали і методи. За період 2014–2019 рр. обстежено 1500 пацієнтів від народження до семи років з atopічною патологією. Залежно від віку діти були розподілені на три групи: 1-а група — 0–1 рік (47 осіб), 2-а група — 1–3 роки (297 осіб) і 3-я група — 3–7 років (1156 осіб). На першому етапі проведений аналіз поширеності та особливостей формування алергопатології у 501 дитини. На другому етапі проведений детальний аналіз катамнестичних і анамнестичних показників у дітей, що досягли віку 7 років (6 років 11 місяців 30 днів), які були розподілені на три групи.

Результати. Найпоширенішою патологією у дітей від народження і протягом першого року життя є ізольований рецидивний синдром бронхіальної обструкції (РСБО), який спостерігався у 24,5% пацієнтів, друге місце посіла харчова алергія (ХА), що складала 17,96% і формувалася переважно за рахунок алергії до білків коров'ячого молока (74,44%), третє місце між собою розділили персистуючий алергічний риніт (ПАР) і поєднання ХА з atopічним дерматитом (АД) — по 12,97%. Ізольована БА та БА із коморбидними станами з високою частотою формуються під впливом наступних факторів: тютюнопаління обох батьків, скрутне матеріальне становище, приймання у період вагітності препаратів дидрогестерону та естрадіолу, часті респіраторні захворювання та антибіотикотерапія у дітей на першому році життя.

Висновки. БА найчастіше маніфестує у віці 3–7 років (35,32%) і корелює з наявністю у дітей першого року життя поєднання РСБО+АР+АД (71,42%). Найбільш поширеним коморбидним станом у дітей раннього віку з БА є алергічний риніт (АР), і ця тенденція зберігається і надалі — 27,75% дітей 3–7 років. Предикторами розвитку БА у дітей дошкільного віку є наявність atopії в обох батьків ($p=0,043$), тютюнопаління обох батьків ($p=0,038$), скрутний матеріальний стан ($p=0,031$), гормональний супровід під час вагітності ($p=0,027$), антибіотикотерапія ($p=0,015$) і часті респіраторні захворювання ($p=0,029$) на першому році життя.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, коморбидність, предиктори.

The features of bronchial asthma in depend on the comorbid pathology in preschool children

O.V. Sharikadze

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Goal. Analysis of the prevalence and structure of asthma in preschool children with the comorbid pathology and determine the probable predictors of asthma formation.

Materials and methods. For the period 2014–2019, 1500 patients from birth to 7 years with atopical pathology were examined. Depending on their age, the children were divided into groups: 1st group — 0–1 year (47 people), 2nd group — 1–3 years (297 people) and 3rd group — 3–7 years (1156 people). In the first stage, in order to fulfill this goal, we conducted an analysis of the prevalence and features of allergopathology formation in 501 children. In order to further accomplish this goal, a detailed analysis of the follow-up and anamnestic parameters was performed in children who reached the age of 7 years (6 years, 11 months, 30 days), which were divided into 3 groups.

Results. The most common pathology for children between the ages of 1 and 1 years is isolated recurrence wheezing (RW), which was observed in 24.5% of patients, followed by food allergy (FA), which was 17.96% and was mainly due to allergy to cow milk proteins (CMP) (74.44%), the third place was shared by persistent allergic rhinitis (PAR) and combination of FA with atopical dermatitis (AtD) by 12.97%. Isolated asthma and asthma with high-frequency comorbid conditions are formed under the influence of the following factors: smoking in parents, difficult financial situation, intake of dydrogesterone and estradiol during pregnancy, frequent respiratory diseases and antibiotic year.

Conclusions. BA most often manifests at the age of 3–7 years (35.32%) and correlates with the presence in children of the first year of life the combination of RW+AR+AtD (71.42%). The most common comorbid condition in young children with BA is AR, this tendency persists in the future — 27.75% of children 3–7 years. Predictors of the development of asthma in preschool children are the presence of atopy in both parents ($p=0.043$), smoking of both parents ($p=0.038$), distress ($p=0.031$), hormonal support during pregnancy ($p=0.027$), antibiotic therapy ($p=0.015$) and frequent respiratory diseases ($p=0.029$) in the first year of life.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, bronchial asthma, comorbidity, predictors.

Особенности течения бронхиальной астмы на фоне коморбидной патологии у детей дошкольного возраста

Е.В. Шарикадзе

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

Цель: анализ распространенности бронхиальной астмы (БА), ее структуры при наличии коморбидной патологии для определения вероятных предикторов формирования БА у детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. За период 2014–2019 гг. обследовано 1500 пациентов от рождения до 7-и лет с atopической патологией. В зависимости от возраста дети были разделены на три группы: 1-я группа — 0–1 год (47 человек), 2-я группа — 1–3 года (297 человек) и 3-я группа — 3–7 лет (1156 человек). На первом этапе проведен анализ распространенности и особенностей формирования алергопатології у 501 ребенка. На втором этапе был проведен детальный анализ катамнестических и анамнестических показателей у детей, достигших возраста 7 лет (6 лет 11 месяцев 30 дней), которые были распределены на три группы.

Результаты. Самой распространенной патологией у детей в возрасте от рождения до года является изолированный рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции (РСБУ), который наблюдался у 24,5% пациентов. Второе место заняла пищевая аллергия — 17,96%, формировавшаяся преимущественно за счет аллергии к белкам коровьего молока (74,44%), третье место между собой разделили персистирующий аллергический ринит (ПАР) и сочетание БА с atopическим дерматитом (АД) — по 12,97%. Изолированная БА и БА с коморбидными состояниями с высокой частотой формируется под влиянием следующих факторов: курение обоих родителей, тяжелое материальное положение, прием в период беременности препаратов дидрогестерона и эстрадиола, частые респираторные заболевания и антибиотикотерапия у детей на первом году жизни.

Выводы. БА чаще всего манифестирует в возрасте 3–7 лет (35,32%) и коррелирует с наличием у детей первого года жизни сочетание РСБУ+АР+АД (71,42%). Наиболее распространенным коморбидным состоянием у детей раннего возраста с диагнозом БА является АР. Данная тенденция сохраняется и в дальнейшем у детей 3–7 лет (27,75%). Предикторами развития БА у детей дошкольного возраста является наличие атопии у обоих родителей ($p=0,043$), курение обоих родителей ($p=0,038$), трудное материальное положение ($p=0,031$), гормональное сопровождение во время беременности ($p=0,027$), антибиотикотерапия ($p=0,015$) и частые респираторные заболевания ($p=0,029$) на первом году жизни.

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).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, коморбидность, предикторы.

Вступ

Незважаючи на очевидний прогрес у діагностиці та лікуванні бронхіальної астми (БА) у дітей, в Україні зберігаються проблеми гіподіагностики та раціонального вибору терапії цього досить поширеного та складного захворювання. За даними світової статистики, БА, яка маніфестувала у дитячому віці, є найчастішою причиною інвалідизації дорослого населення. У 40–50% дорослих інвалідів з БА захворювання почалося у дитячому віці [1,15,16].

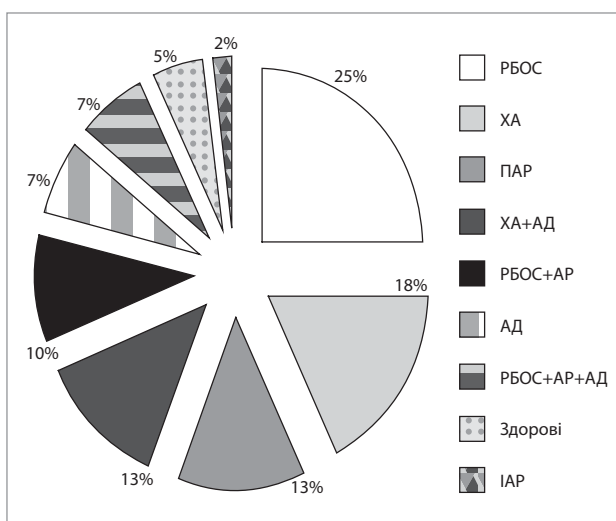
Високий рівень інвалідизації дітей в Україні (4-місце загальної інвалідності дітей віком 10–14 років) [2] обумовлений неконтрольованим перебігом БА у зв'язку з некваліфікованими підходами до діагностики і відсутністю специфічного лікування або низькою ефективністю стандартних схем лікування. Наявність коморбідної патології розглядається у сучасній літературі як одна з причин резистентності до протизапальної терапії, що погіршує прогноз хвороби. За даними наукової літератури і влас-

ними спостереженнями виявлено, що кількість дітей з ізольованою БА — невелика. З часом БА поєднується з різними фоновими і супутніми захворюваннями, причому найчастіше — з atopічною патологією. Незважаючи на досить велику кількість досліджень, які розглядають проблему БА у поєднанні із коморбідною патологією, більшість з них присвячені проблемі астми у дорослих [3,5,7,10,11]. Крім того, останнім часом науковці звертають увагу на значні зміни та особливості перебігу попередньо добре вивчених захворювань, що безпосередньо пов'язано з епігенетичним впливом (зміни екології, харчування, якості питної води, мутації вірусів тощо) [13,14,17]. Тому вивчення особливостей розвитку та перебігу БА у дітей із коморбідною atopічною патологією має велике значення.

Мета — аналіз поширеності БА, її структури за наявності коморбідної патології для визначення ймовірних предикторів формування БА у дітей дошкільного віку.

Матеріал і методи дослідження

За період 2014–2019 рр. на кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика було проведено ретроспективно-перспективне когортне дослідження 1500 пацієнтів (615 (41%) дівчаток, 885 (59%) хлопчиків) віком від народження до семи років (середній вік $4,01 \pm 0,9$ року). Діагнози БА, алергічного риніту (АР), atopічного дерматиту (АД), харчової алергії (ХА) виставляли відповідно до чинних протоколів МОЗ України та/або міжнародних протоколів діагностики і лікування; діагноз рецидивного синдрому бронхіальної обструкції (РСБО) встановлювався за наявності розвитку комплексу клінічних симптомів: подовження видиху, поява експіраторного шуму (свистяче дихання), нападів ядухи, участь допоміжної мускулатури в акті



Примітка до рис. 1–3: ІАР — інтермітуючий алергічний риніт.

Рис.1. Розподіл алергопатології у дітей на першому році життя

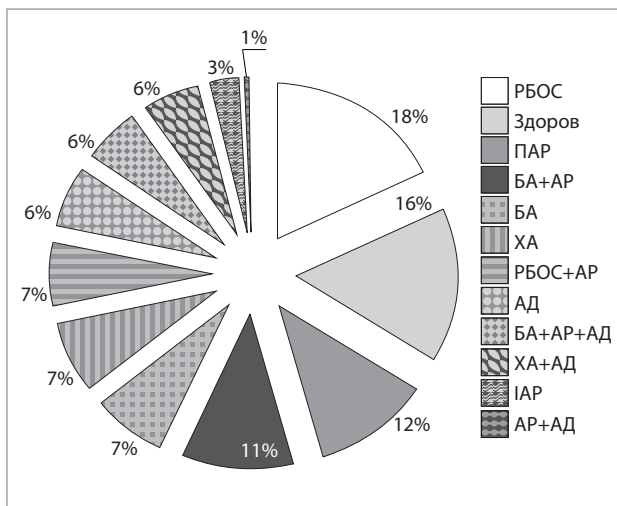


Рис.2. Розподіл алергопатології у дітей віком від одного до трьох років

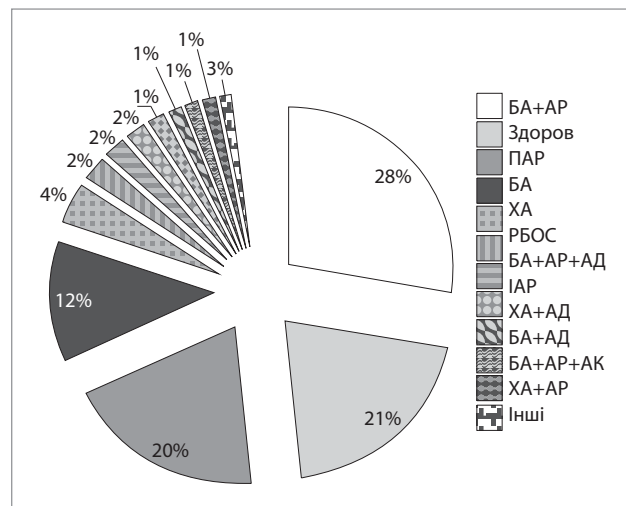


Рис.3. Розподіл алергопатології у дітей віком від трьох до семи років

Таблиця 1

Порівняльний аналіз анамнестичних і катamnестичних показників у дітей 7 років з алергопатологією

Показник (%)	Діти з ізольованою БА (n=61)	Діти з БА та коморбідними станами (n=164)	Діти з іншою алергопатологією (n=276)
Атопія в родині:			
– в одного з батьків	15 (24,6%)	38 (23,2%)	51 (18,4%)
– в обох батьків	9 (14,7%)	30 (18,3%) ¹	28 (10,1%)
– у братів/сестер	10 (16,4%)	28 (17,0%)	43 (15,5%)
Тварини у помешканні	21 (34,4%)	56 (34,1%)	97 (35,1%)
Тютюнопаління:			
– з боку матері	8 (13,1%)	21 (12,8%)	32 (11,5%)
– з боку батька	15 (24,6%)	38 (23,2%)	65 (23,5%)
– обоє батьків палять	11 (18,0%)	29 (17,6%)	29 (10,5%) ^{2,3}
Матеріальний стан родини			
– задовільний	40 (65,5%)	109 (66,4%)	221 (80,1%) ^{2,3}
– скрутний	21 (34,5%)	55 (33,6%)	55 (19,9%) ^{2,3}
Загроза переривання вагітності	8 (13,1%)	20 (12,1%)	34 (12,3%)
Гормональний супровід під час вагітності (дидрогестерон)	14 (22,9%)	35 (21,3%)	35 (12,7%) ^{2,3}
Передчасні пологи	6 (9,8%)	18 (10,9%)	28 (10,1%)
Характер пологів:			
– кесарів розтин	8 (13,1%)	23 (14,0%)	39 (14,1%)
Стать дитини:			
– жіноча	25 (41,0%)	85 (51,8%)	135 (48,9%)
– чоловіча	36 (59,0%)	79 (48,2%) ¹	141 (51,1%) ²
Грудне вигодовування:			
– до 3 міс.	13 (21,3%)	37 (22,6%)	60 (21,7%)
– до 6 міс.	21 (34,3%)	65 (39,6%)	95 (34,4%)
– >6 міс.	27 (44,4%)	62 (37,8%)	121 (43,9%)
Антибіотикотерапія на першому році життя	18 (29,5%)	51 (31,1%)	35 (12,7%) ^{2,3}
Прояви ХА на першому році до:			
– БКМ	5 (8,2%)	15 (9,1%)	34 (12,3%) ^{2,3}
– яйця	5 (8,2%)	11 (7,5%)	23 (8,3%)
– інше	2 (3,3%)	5 (3,4%)	15 (5,4%)
Часті респіраторні захворювання на першому році життя	25 (41,0%)	65 (39,6%)	59 (21,4%) ^{2,3}
Сухість шкіри	7 (11,4%)	17 (10,3%)	33 (11,9%)

Примітки: ¹ – p<0,05 – достовірна різниця показників між пацієнтами з ізольованою БА та БА з коморбідною патологією; ² – p<0,05 – достовірна різниця показників між пацієнтами з ізольованою БА та з іншою алергопатологією; ³ – p<0,05 – достовірна різниця показників між пацієнтами з БА з коморбідною патологією та іншою алергопатологією.

Таблиця 2

Логістичний регресійний аналіз анамнестичних і катamnестичних показників

Фактор	OR	S	CI	P
Атопія в одного з батьків	1,35	0,221	0,88–2,09	0,341
Атопія в обох батьків	1,85	0,266	1,10–3,12	0,043
Атопія у сестри/брата	1,1	0,243	0,68–1,77	0,309
Тварини	0,96	0,189	0,66–1,39	0,301
Тютюнопаління лише матері	1,12	0,274	0,66–1,92	0,415
Тютюнопаління лише батька	1,00	0,212	0,66–1,51	0,271
Тютюнопаління обох батьків	1,84	0,263	1,10–3,08	0,038
Скрутне матеріальне становище	2,05	0,206	1,36–3,07	0,031
Загроза переривання вагітності	1,01	0,273	0,59–1,72	0,201
Гормони під час вагітності	1,91	0,243	1,19–3,08	0,027
Передчасні пологи	1,05	0,294	0,59–1,88	0,312
Кесарів розтин	0,97	0,259	0,58–1,61	0,521
Жіноча стать	0,99	0,18	0,70–1,42	0,311
Грудне вигодовування >6 міс.	0,83	0,182	0,58–1,19	0,231
Антибіотики на 1-му році життя	3,04	0,232	1,93–4,75	0,015
ХА до БКМ	0,69	0,297	0,38–1,24	0,192
ХА до яйця	0,84	0,339	0,43–1,63	0,317
ХА до інших продуктів	0,55	0,467	0,22–1,39	0,167
Часті респіраторні захворювання на першому році життя	2,45	0,2	1,66–3,63	0,029
Сухість шкіри	0,88	0,285	0,50–1,53	0,097

дихання, малопродуктивний кашель, збільшення частоти дихання, розвиток втоми дихальних м'язів та зниження парціальної напруги кисню крові з частотою три або більше епізодів протягом року.

Залежно від віку діти були розподілені на групи: 1-я група – 0–1 рік (47 осіб), 2-а група – 1–3 роки (297 осіб) і 3-я група – 3–7 років (1156 осіб). Дослідження включало декілька етапів. На першому етапі для виконання поставленої мети нами проведений аналіз поширеності та особливостей формування алергопатології у 501 дитини у трьох визначених вище групах.

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

Для проведення статистичного аналізу використовувався пакет SPSS (version 23) та процедура `svu:logit` була використана для оцінки логістичної регресії.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати показали, що у дітей від народження до року найпоширенішою пато-

логією став ізольований РСБО, який спостерігався у 24,5% пацієнтів, друге місце посіла ХА, що складала 17,96% і формувалася переважно за рахунок алергії до білків коров'ячого молока (БКМ) (74,44%), третє місце між собою розділили персистуючий алергічний риніт (ПАР) і поєднання ХА з АД (по 12,97%) (рис. 1).

У подальшому, в періоди від року до трьох та від трьох до семи років, змінюються як розподіл, так і характер алергічної патології (рис. 2–3).

Так, у дітей 2-ї групи найчастіше, у 17,96% випадків, визначався РСБО, у 11,77% дітей – ізольований ПАР та у 11,17% випадків – поєднання БА з АР. Водночас у дітей 3-ї досліджуваної групи домінувало поєднання БА з АР (27,75%), на другому місці – ізольований ПАР (19,56%) і на третьому – ізольована БА (12,17%).

Для подальшого виконання поставленої мети і виявлення ймовірних предикторів формування БА та коморбідних станів використовувався наступний дизайн дослідження: був проведений детальний аналіз катamnестичних і анамнестичних показників у дітей, які досягли віку 7 років (6 років 11 місяців 30 днів) та були розподілені на три групи: 1-а група – діти з ізольованою БА (n=10),

2-а група – діти з БА та коморбідними станами (n=41), 3-я група – діти з іншою алергопатологією (n=46).

Аналіз наведених у табл. 1 даних не показав достовірної різниці у трьох групах дослідження за наступними показниками: наявність у матері загрози переривання вагітності, передчасні пологи, характер пологів, наявність тварин у помешканні та стать дитини. Проте було встановлено, що ізольована БА частіше відмічається серед осіб чоловічої статі (p<0,05). За наявності atopічних захворювань в обох батьків і раннього відлучення від грудей (до шести місяців) достовірно (p<0,05) частіше порівняно з дітьми з ізольованою БА та іншими atopічними захворюваннями формується БА із коморбідними станами. Визначена більш висока частота (p<0,05) формування ізольованої БА та БА із коморбідними станами порівняно з дітьми 3-ї групи під впливом наступних факторів: тютюнопаління обох батьків, скрутне матеріальне становище, приймання у період вагітності препаратів дидрогестерону та естрадіолу, часті респіраторні захворювання та антибіотикотерапія у дітей на першому році життя.

За допомогою логістичного регресійного аналізу встановлено, що предикторами розвитку БА у пацієнтів виступали наявність atopії в обох батьків (OR 1,85; CI:1,10–3,12, p=0,043), тютюнопаління обох батьків (OR 1,84; CI:1,10–3,08, p=0,038), скрутний матеріальний стан (OR 2,05; CI:1,36–3,07, p=0,031), гормональний супровід під час вагітності (OR 1,91; CI:1,19–3,08, p=0,027), антибіотикотерапія на першому році життя (OR 3,04; CI:1,93–4,75, p=0,015) і часті респіраторні захворювання на першому році життя (OR 2,45; CI:1,66–3,63, p=0,029) (табл. 2).

Висновки

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про сучасні особливості формування та перебігу астми у дітей.

Визначено, що маніфестація БА найчастіше припадала на вік від 3-х до 7-ми років (35,32%)

і корелювала з наявністю у дітей першого року життя поєднання РСБО+АР+АД (71,42%), поєднання РСБО та АР (54,00%) і ХА+АД (53,85%). Найбільш поширеним коморбідним станом у дітей раннього віку з БА є АР – у 11,17% дітей віком від 1-х до 3-х років, і ця тенденція у подальшому зберігається – 27,75% дітей віком від 3-х до 7-ми років.

За результатами дослідження за допомогою логістичного регресійного аналізу визначені предиктори розвитку БА у дітей дошкільного віку: наявність atopії в обох батьків (p=0,043), тютюнопаління обох батьків (p=0,038), скрутне матеріальне становище (p=0,031), гормональний супровід під час вагітності (p=0,027), антибіотикотерапія (p=0,015) і часті респіраторні захворювання (p=0,029) на першому році життя.

Перспективи подальших досліджень

Слід зазначити, що у дослідженнях, які проводилися у європейських країнах та Китаї, теж вказується на значну роль таких чинників, як матеріальний та соціальний стан родини, тютюнопаління, наявність atopії та респіраторних захворювань [3,4,9–13,16]. Водночас існує обмежена кількість робіт, які присвячені впливу естрогенів та прогестеронів на перебіг вагітності та розвиток астми [6,8]. А розвиток алергічною патології в майбутньому у дітей вивчався та описаний в одиничних [18]. Тому отримані дані щодо зв'язку між розвитком БА та коморбідності із призначенням дидрогестеронів під час вагітності потребують подальших досліджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Автор дякує колективу кафедри педіатрії №1 та особисто науковому консультанту професору О.М. Охотніковій за допомогу у зборі та аналізі даних; співробітникам НДСЛ «ОХМАТДИТ» та консультативної поліклініки, зокрема О.М. Грищенко, О.Ф. Зарудней, О.С. Шестаковій, а також усім, хто сприяв залученню пацієнтів у дослідження.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Korostovtsev DS, Makarova IV, Orlov AB et dr. (2002). Organizatsionnye voprosy lecheniya detey, bolnykh bronhialnoy astмой (planovogo i v ostrom periode). Pulmonologiya. 1: 77–82 [Коростовцев ДС, Макарова ИВ, Орлов АВ и др. (2002). Организационные вопросы лечения детей, больных бронхиальной астмой (планового и в остром периоде). Пульмонология. 1: 77–82].
2. Kabinet Ministriv Ukrainy (2015). Pro zatverdzhennia Natsionalnoho planu zakhodiv z implementatsii ta realizatsii zasad yevropeiskoi polityky «Zdorov'ia Yevropeiskoi polityky v pidtrymku dii derzhavy i suspilstva v interesakh zdorov'ia i blahopoluchchia» shchodo neinfektsiinykh zakhvoriuvan na period do 2020 roku: proekt rozporiadzhennia. [Кабінет Міністрів України (2015). Про затвердження Національного плану

- заходів з імплементації та реалізації засад європейської політики «Здоров'я Європейської політики в підтримку дій держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя» щодо неінфекційних захворювань на період до 2020 року: проект розпорядження]. https://www.moz.gov.ua/portal/Pro_20150311_0.html
3. Almqvist C, Pershagen G et al. (2005). Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 35: 612–618.
 4. Bai C, Jiang D, Wang L, Xue F, Chen O. (2019). A high blood eosinophil count may be a risk factor for incident asthma in population at risk. *Respir Med*. 151: 59–65.
 5. Bugiani M, Carosso A, Migliore E et al. (2005). Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy*. 60(2): 165–170.
 6. Forbes L. (1999). Do exogenous oestrogens and progesterone influence asthma? *Thorax* 54: 265–2.
 7. Forno E, Ting Wang, Cancan Qi et al. (2019). DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *The Lancet: Respiratory medicine*. 7(4): 336–346.
 8. Haggerty CL, Ness R. (2003). The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Allergy Asthma Immunol*. 90(3): 284–91.
 9. Hallita S, Raheisone C et al. (2018). The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children. *Med Princ Pract*. 27: 472–480.
 10. Huang K, Yang T. (2019). Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *The Lancet*. 394(10196): 407–418.
 11. Lina J, Wanga W et al. (2018). Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: The CARE study. *Respiratory Medicine*. 137: 48–54.
 12. Peters U, Dixon AE et al (2018). Obesity and asthma. *Allergy Clin Immunol*. 141(4): 1169–1179.
 13. Tormanen S, Lauhkonen E et al. (2018). Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 73(4): 916–922.
 14. Sarnowski Ch, Granell R, Laprise C et al. (2019). Genome-wide interaction study of early-life smoking exposure on time-to-asthma onset in childhood. *Clin Exp Allergy*. 49: 1342–1351.
 15. Sears MR, Justina M. (2003). Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *Engl J Med*. 349: 1414–1422.
 16. Simpson BM, Custovic A et al. (2001). NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy*. 3: 391–399.
 17. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J et al. (2018, Jan 10). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 9(1):141. doi: 10.1038/s41467-017-02573-2.
 18. Vedel C, Larsen H et al. (2016). Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48: 382–389.

Відомості про авторів:

Шаріадазе Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>
Стаття надійшла до редакції 25.07.2019 р., прийнята до друку 05.11.2019 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-address.

УДК 616.233-008.41:616-008.64

В.М. Дудник, В.М. Жмурчук, К.В. Хромих

Обмін заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):29-32; doi 10.15574/SP.2019.103.29

For citation: Dudnyk VM, Zhmurchuk VM, Khromykh KV. (2019). Iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 29-32. doi 10.15574/SP.2019.103.29

Залізо відіграє значну роль у патогенезі бронхіальної астми (БА). Залізовмісні білки (феропротеїни) безпосередньо задіяні у процесах транспортування та обміну кисню та вуглекислого газу (гемоглобін, міоглобін), забезпечують транспорт і депонування заліза (феритин, трансферин, гемосидерин, сидерохроми).

Мета: визначити зміни показників обміну заліза у дітей з БА залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням.

Матеріали і методи. Обстежено 144 дитини, хворі на БА, віком від 6 до 17 років. Проводилося визначення показників заліза, загальної та латентної залізо-зв'язувальної здатності сироватки крові, коефіцієнта насичення трансферину, рівня феритину у сироватці крові. Розраховували індекс sTfR/log феритину. Визначали вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR) у сироватці крові.

Результати. У дітей, хворих на БА, виявлено достовірне ($p < 0,01$) підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки на 6,52% за наявності латентного дефіциту заліза та на 6,38% — дефіциту заліза порівняно із здоровими дітьми. Залежно від рівня індексу sTfR/log феритину та ступеня важкості захворювання встановлено, що у дітей із персистуючим важким перебігом БА латентний дефіцит заліза виявлявся на 16% частіше, ніж у дітей із середньотяжким, та на 25% частіше, ніж у дітей із легким перебігом захворювання.

Висновки. У дітей із неконтрольованим перебігом БА латентний дефіцит заліза виявлявся утричі частіше порівняно з дітьми з контрольованим перебігом хвороби, що може свідчити про виснаження тканинних та транспортних форм заліза у дітей із важким перебігом БА та є одним із факторів, що погіршують контроль над захворюванням.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, сироваткове залізо, рецептори.

Iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control

V.M. Dudnyk, V.M. Zhmurchuk, K.V. Khromykh

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Iron plays a significant role in the pathogenesis of bronchial asthma (BA). Iron-containing proteins (ferroproteins) are direct participants in the processes of transport and exchange of oxygen and carbon dioxide (hemoglobin, myoglobin), provide transport and deposition of iron (ferritin, transferrin, hemosiderin, siderochromes).

The aim of the study. Determine changes in the parameters of iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control.

Materials and methods. In accordance with the goal, we examined 144 children with asthma, aged 6 to 17 years. The definition of iron, total and latent iron binding ability of serum, saturation coefficient of transferrin, and the level of ferritin in serum carried out. The sTfR / log index was calculated using ferritin. The content of soluble receptor-to-transferrin (sTfR) in serum was determined.

Results. The conducted research revealed that in the examined children with asthma patients, there was a significant ($p < 0.01$) increase in the total iron binding capacity of the serum in the group with a latent iron deficiency of 6.52% and 6.38% in the deficiency group iron in relation to healthy children. Depending on the level of the sTfR / log index of ferritin and severity of the disease, it has been established that in children with asthma with persistent severe trachea, latent iron deficiency was detected by 16% more often compared with the group of children of middle aged and 25% more often in comparable to a group of children of the lung.

Conclusions. In children with uncontrolled BA, latent iron deficiency was found to be three times more frequent than in children with controlled disease. This fact may indicate the depletion of tissue and transport form of iron in children with severe BA, and is the one of factors which exacerbate BA disease.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: asthma, children, serum iron, receptors.

Обмен железа у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от наличия или отсутствия контроля над заболеванием

В.М. Дудник, В.М. Жмурчук, К.В. Хромых

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Железо играет значительную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Железосодержащие белки (феропротеины) непосредственно участвуют в процессах транспортировки и обмена кислорода и углекислого газа (гемоглобин, миоглобин), обеспечивают транспорт и депонирование железа (ферритин, трансферин, гемосидерин, сидерохромы).

Цель: определить изменения показателей обмена железа у детей, больных БА, в зависимости от наличия или отсутствия контроля над заболеванием.

Материалы и методы. Обследовано 144 ребенка с БА в возрасте от 6 до 17 лет. Определяли показатели железа, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови, коэффициента насыщения трансферина, уровня ферритина в сыворотке крови. Рассчитывали индекс sTfR/log ферритина. Определяли содержание растворимых рецепторов к трансферину (sTfR) в сыворотке крови.

Результаты. У детей с БА выявлено достоверное ($p < 0,01$) повышение общей железосвязывающей способности сыворотки на 6,52% при наличии латентного дефицита железа и на 6,38% — дефицита железа по сравнению со здоровыми детьми. В зависимости от уровня индекса sTfR/log фер-

ритина і ступені тяжкості захворювання встановлено, що у дітей з персистируючим тяжким теченням БА латентний дефіцит заліза виявлявся на 16% частіше, ніж со середнетяжким, і на 25% частіше, ніж з легким теченням захворювання.

Висновки. У дітей з неконтрольованим теченням БА латентний дефіцит заліза виявлявся в три рази частіше по порівнянню з дітьми з контролюваним теченням хвороби, що може свідечувати про вичерпання тканинних і транспортних форм заліза у дітей з тяжким теченням БА і являється одним з факторів, погіршуючих контроль над захворюванням.

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 родителей детей (или их опекунов).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключевые слова: бронхіальна астма, діти, сировоточне залізо, рецептори.

Вступ

Залізо відіграє значну роль у патогенезі бронхіальної астми (БА), у тому числі завдяки своєму впливу на регуляцію дихальної функції. З одного боку, залізо сироватки крові сприяє вільнорадикальному окисненню і є потенційно токсичним, послаблює функцію легень та потенціює астму [3,4]. З іншого боку, залізо є складовою клітинних ферментів з дихальною функцією, гемоглобіну і міоглобіну; його дефіцит може погіршити дихальні функції та асоціювати розвиток астми [2]. У деяких дослідженнях описано протиалергічну роль заліза на експериментальних тваринах. Дефіцит заліза ідентифікований як тригер для активації опасистих клітин, пов'язаний з виробленням IL-10 в експерименті на мишах [3]. Маазі Н. та співавт. (2011) виявили, що застосування заліза зменшує гіперреактивність дихальних шляхів та еозинофілію у моделі алергічної астми мишей [9]. У дослідженні Нале та співавт. (2012) було встановлено, що залізо, яке додавалося до дієти, зменшувало важкість алергічного запалення в легенях мишей [6].

Але дефіцит заліза, латентний (виснаження тканинних запасів заліза та транспортних його форм) або виразний — залізодефіцитна анемія (ЗДА), на відміну від більшості інших анемій, може не супроводжуватись зменшенням кількості еритроцитів. Вважається, що анемія є фактором ризику загострення астматичних нападів, оскільки НЬ полегшує транспортування кисню та двоокису вуглецю, здійснює інактивацію оксиду азоту, а також відіграє роль буфера [8]. Виявити латентний дефіцит заліза можливо при визначенні рівня сироваткового заліза, загальної та латентної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ), рівня насичення трансферину залізом, феритину, розчинних рецепторів трансферину (РТФ), відношення РТФ до феритину у дітей.

Метою дослідження було визначити зміни показників обміну заліза у дітей, хворих на БА, залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням.

Матеріал і методи дослідження

Відповідно до поставленої мети було обстежено 144 дитини з БА віком від 6 до 17 років. У якості групи контролю було обстежено 40 практично здорових дітей. Верифікацію діагнозу БА проводили згідно з наказом МОЗ України №868 від 08.10.2013 р. та відповідно до критеріїв Глобальної ініціативи щодо бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma, GINA, 2018).

Визначення заліза, ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ сироватки крові проводили колориметричним та розрахунковим методами. Кількість заліза у сироватці крові визначали колориметричним методом за реакцією з ферозином із використанням набору реактивів «Железо» (REF № НР012.01, ТОВ-НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) відповідно до інструкції фірми-виробника. Загальну залізов'язувальну здатність визначають після насичення трансферину сироватки іонами Fe^{3+} за допомогою ферозину. Для насичення трансферину сироватку обробляють надлишковою кількістю іонів Fe^{3+} , від нез'язаних іонів заліза розчин звільняють за допомогою іонів магнію. Концентрацію заліза в насиченій сироватці визначають за реакцією з ферозином. Латентну залізов'язувальну здатність або ненасичену залізов'язувальну здатність (НЗЗЗ) визначають як різницю між ЗЗЗЗ та рівнем заліза у сироватці крові (ЛЗЗЗ=ЗЗЗЗ-ЗС). Коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) визначали за формулою: $КНТ=(ЗС \times 100 / ЗЗЗЗ)\%$. Визначення рівня феритину в сироватці крові проводили імуноферментним методом (ELISA) за набором Ferritin (ORGENTEC Diagnostika, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника. Розраховували індекс sTfR/log феритину ($>1,5$ — латентний дефіцит заліза) [7]. Вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR) у сироватці крові визначали методом ELISA з використанням стандартного набору HumansTfR ELISA (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні

Таблиця 1

Рівень сироваткового заліза, ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ у дітей з БА залежно від вмісту заліза у сироватці крові

Група дітей	Залізо, мкмоль/л	ЗЗЗЗ, мкмоль/л	ЛЗЗЗ, мкмоль/л
Нормальний вміст заліза (n=57)	14,55±0,41	59,81±1,64	45,26±1,59
Латентний дефіцит заліза (n=70)	12,64±0,91*,**	63,01±2,28*	50,36±2,85*
Виразний дефіцит заліза (ЗДА) (n=17)	9,82±0,42*	62,92±1,54*	53,1±1,48*
Здорові діти (n=40)	15,8±0,40	58,9±0,89	43,1±0,77

Примітки: *p<0,01 різниця достовірна по відношенню до здорових дітей; **p<0,01 різниця достовірна по відношенню до групи пацієнтів з виразним дефіцитом заліза.

Таблиця 2

Рівень насичення трансферину залізом, феритину, розчинні рецептори трансферину (РТФ), відношення РТФ до феритину у дітей з БА залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза

Група дітей	Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	Феритин, мкг/л	Рецептори трансферину, мг/л	Рецептори трансферину/феритин, мг/мг
Обстежені діти, хворі на БА (n=144)	21,56±3,12	26,8±5,24	2,49±1,09	2,19±0,89
– без дефіциту заліза (n=78)	23,59±1,76	27,96±4,14	1,82±0,19	1,48±0,12
– з виразним дефіцитом заліза (n=66)	18,74±2,29*	25,2±6,16	3,44±1,12	3,31±0,97*
Здорові (n=40)	27,1±0,90	23,6±1,69	1,79±0,10	1,28±0,14

Примітка: *p<0,01 різниця достовірна по відношенню до здорових дітей.

з дотриманням положень конвенції ООН про права дитини. Матеріали статті вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова. У результаті проведеної експертизи встановлено, що матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей, хворих на БА, за статтю переважали хлопчики – 61,1%. Більшість дітей мали легкий персистуючий перебіг хвороби – 59% хворих, середньоважкий перебіг діагностувався у 31%, а важкий – лише у 10% дітей.

У хворих на БА дітей було виявлено достовірне (p<0,01) підвищення ЗЗЗЗ сироватки

в групі, що мали латентний дефіцит заліза, на 6,52% та в групі з явним дефіцитом заліза по відношенню до здорових дітей – на 6,38%. Крім того, було виявлено підвищення ЛЗЗЗ сироватки в групі дітей, що мали латентний дефіцит заліза, на 14,41% та на 18,83% у групі з явним дефіцитом заліза по відношенню до здорових дітей. Також рівні сироваткового заліза були достовірно вищими (p<0,01) у дітей із латентним дефіцитом заліза на 22,31% по відношенню до дітей з БА та виразним дефіцитом заліза (табл. 1).

Розрахунковий показник залізообміну, такий як коефіцієнт насичення трансферину залізом, був нижчим на 30,8% (p<0,01) у дітей з БА, які мали виразний дефіцит заліза, порівняно з дітьми контрольної групи. Водночас відношення розчинних рецепторів трансферину до феритину у дітей з БА та виразним дефіцитом заліза було в 2,6 рази вищим по відношенню до здорових дітей (табл. 2).

При обстеженні дітей із різним вмістом заліза у сироватці крові було виявлено, що коефіцієнт насичення трансферину залізом у групі

Таблиця 3

Рівень насичення трансферину залізом, феритину, РТФ, відношення РТФ до феритину у дітей з БА залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза сироватки крові

Група дітей	Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	Феритин, мкг/л	Рецептори трансферину, мг/л	Рецептори трансферину/феритин, мг/мг
Нормальний вміст заліза (n=57)	24,34±0,83*,**	27,28±3,72**	1,81±0,2**	1,26±0,13**
Латентний дефіцит заліза (n=70)	20,12±1,94*,**	27,28±5,87	2,63±0,77	1,87±0,62
Виразний дефіцит заліза (ЗДА) (n=17)	15,61±0,66*	18,97±0,85*	4,61±1,12*	3,61±0,87*
Здорові (n=40)	27,1±0,90	23,6±1,69	1,79±0,10	1,28±0,14

Примітки: *p<0,01 різниця достовірна по відношенню до здорових дітей; **p<0,05 різниця достовірна по відношенню до групи пацієнтів із виразним дефіцитом заліза.

Таблиця 4

Рівні індексу sTfR /log Феритин у дітей з БА залежно від рівня контролю над захворюванням

Показники sTfR /log Феритин, мг/мг	Рівень контролю БА	
	контрольована (n=98)	неконтрольована (n=46)
sTfR /log Феритин >1,5	27 (1,80±0,25)	39 (2,97±0,93)
%	27,55±1,62	84,78±0,42*
sTfR /log Феритин <1,5	71 (1,26±0,12)	7 (1,24±0,11)
%	72,45±0,6	15,22±2,36*

Примітка: * $p < 0,05$ різниця вірогідна по відношенню до групи пацієнтів із контрольованою БА.

з виразним дефіцитом заліза нижчий на 42%, у групі з латентним дефіцитом заліза нижчий на 25,7%, у групі з нормальним вмістом заліза нижчий на 10% у дітей, хворих на БА, порівняно із здоровими дітьми. Рівень феритину був на 19,6% нижчим, а РТФ — у 2,5 разу та відношення РТФ до феритину у 2,8 разу були вищими в групі дітей з БА та виразним дефіцитом заліза порівняно із здоровими дітьми ($p < 0,01$). При цьому коефіцієнт насичення трансферину залізом у 1,5 разу та рівень феритину у 1,4 разу були достовірно ($p < 0,05$) вищими, а розчинні рецептори трансферину в 2,5 разу та відношення РТФ до феритину в 2,8 разу нижчими у групах з нормальним вмістом заліза по відношенню до групи із виразним дефіцитом заліза (табл. 3).

Розраховували індекс sTfR/log Феритин. Усіх обстежених дітей поділили на дві групи, залежно від рівня індексу sTfR/log Феритин (де sTfR/log Феритин > 1,5 — латентний дефіцит заліза). Встановлено, що в групі із неконтрольованим перебігом БА латентний дефіцит заліза зустрічався у 84,78±0,42% випадків, а у дітей із контрольованим перебігом БА — у 27,55±1,62% (табл. 4).

Залежно від рівня індексу sTfR/log Феритин (де sTfR/log Феритин >1,5 — латентний дефіцит заліза) та ступенів важкості БА встановлено латентний дефіцит заліза у 61,54±0,79% дітей із персистуючим важким перебігом захворювання, у 51,67±0,96% дітей із середньоважким перебігом та у 45,61±1,09% дітей із легким перебігом.

Висновки

1. Встановлено, що у дітей з БА відбувається достовірне ($p < 0,01$) підвищення ЗЗЗЗ сироватки за латентного та виразного дефіциту заліза (ЗДА) порівняно із здоровими дітьми на 6,52% та 6,38% відповідно.

2. Залежно від рівня індексу sTfR/log Феритин та ступеня важкості БА у дітей із персистуючим важким перебігом виявлявся латентний дефіцит заліза на (16–25)% частіше порівняно з групою із середньоважким та легким перебігом.

3. Латентний дефіцит заліза утричі частіше ($p < 0,01$) виявлявся у дітей з неконтрольованим перебігом порівняно з контрольованим перебігом хвороби, що може свідчити про виснаження тканинних та транспортних форм заліза у дітей із важким перебігом БА та є одним із факторів, що погіршують контроль над захворюванням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshyn VF. (2016). Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine. *Perinatologiya i pediatriya*. 1: 95–99 [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманец ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педіатрія*. 1: 95–99]. doi 10.15574/PP2016.65.95
- Belovol AN, Kniazkova YY. (2015). Ot metabolizma zheleza — k voprosam farmakologicheskoi korektsiyi ego defitsyta. *Liky Ukrainy*. 4: 46–51 [Беловол АН, Князькова ІІ. (2015). От метаболизма железа — к вопросам фармакологической коррекции его дефицита. *Лици України*. 4: 46–51].
- Bener A, Ehlayel MS, Hamid Q. (2015). The impact of anemia and hemoglobin level as a risk factor for asthma and allergic diseases. *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 29(2): 72.
- Elsayed WA, Essa E. (2017). Iron deficiency anemia, serum iron in children with bronchial asthma. *Zagazig University Medical Journal*. 23(1).
- Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2018.pdf.
- Hale LP, Kant EP, Greer PK, Foster WM. (2012). Iron supplementation decreases severity of allergic inflammation in murine lung. *PLoS One*. 7(9): e45667.
- Jain S, Narayan S, Chandra J, Sharma S, Jain S, Malhan P. (2010). Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *The Indian Journal of Pediatrics*. 77(2): 179–183.
- Khan Z, Natarajan G, Sallaam S, Bondarenko I, Walters HL, Delius R, Aggarwal S. (2014). Association between anemia and packed cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatric cardiology*. 35(3): 471–478.
- Maazi H, Shirinbak S, Bloksma N, Nawijn MC, van Oosterhout AJM. (2011). Iron administration reduces airway hyperreactivity and eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *Clinical & Experimental Immunology*. 166(1): 80–86.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>

Жмурчук Василь Миколайович — асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-3668-0277>

Хромих Катерина Вадимівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432) 560819. <https://orcid.org/0000-0001-7241-5190>

Стаття надійшла до редакції 12.08.2019 р., прийнята до друку 02.11.2019 р.

УДК 616.3

*О.М. Охотнікова¹, Т.М. Ткачова¹, А.А. Романчук²,
О.М. Грищенко², Д.І. Вороняк²*

Сучасний алгоритм діагностики виразкового коліту у дітей відповідно до останніх рекомендацій Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту та Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):33-43; doi 10.15574/SP.2019.103.33

For citation: Okhotnikova OM, Tkacheva TM, Romanchuk AA, Grishchenko OM, Voronyak DS. (2019). Modern algorithm for the diagnosis of ulcerative colitis in children according to the latest recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 33-43. doi 10.15574/SP.2019.103.33

За даними співробітників кафедри педіатрії №1 НМАПО, в останні 20 років спостерігається зростання кількості госпіталізацій дітей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Однак в Україні немає єдиного центру спостереження за дітьми із ЗЗК, тому збір статистичних даних є досить складною проблемою. Цьому сприяла й відсутність єдиного підходу до діагностики.

У статті викладено оновлені рекомендації ECCO та ESPGHAN (2018) щодо класифікації ЗЗК у дітей, алгоритму їх діагностики з використанням критеріїв PIBD-класів. Надано статистичні дані щодо реєстрації ЗЗК у дітей у педіатричному відділенні НДСЛ «ОХМАТДИТ». У якості прикладу застосування критеріїв диференціальної діагностики різних форм ЗЗК у дітей, оцінки важкості хвороби наведено клінічний випадок та надано схему ведення пацієнтів з цією патологією.

Висновки. Оновлені рекомендації ECCO та ESPGHAN полегшують проведення диференціальної діагностики різних варіантів ЗЗК, надають чітку схему спостереження за дітьми з цією патологією, що покращує результати лікування та якість життя маленьких пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, клінічні рекомендації, схема ведення пацієнтів, PIBD-класи, педіатричний індекс активності виразкового коліту, діти.

Modern algorithm for the diagnosis of ulcerative colitis in children according to the latest recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

O.M. Okhotnikova¹, T.M. Tkacheva¹, A.A. Romanchuk², O.M. Grishchenko², D.S. Voronyak²

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

²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

According to the staff of the Department of Pediatrics No. 1 of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (NMAPO) over the past 20 years, there has been an increase in the number of hospitalizations of children with inflammatory bowel diseases (IBD). However, in Ukraine there is no single center for monitoring children with IBD, so the collection of statistical data is a rather difficult problem. This was facilitated by the lack of a unified approach to diagnosis. The article provides updated recommendations of the ECCO and ESPGHAN (2018) on the classification of IBD in children, their diagnosis algorithm using the criteria of PIBD classes. Statistical data on registration of IBD in children at the pediatric department of National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» are provided. The given clinical case is an example of applying the criteria for differential diagnosis of various forms of IBD in children, assessing severity and provides a management scheme for patients with this pathology.

Conclusions: Updated recommendations of the ECCO and ESPGHAN facilitate the differential diagnosis of various types of IBD, provide a clear monitoring scheme for children with this pathology, improve treatment outcomes and the quality of life of small patients.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: inflammatory bowel diseases, clinical recommendations, patient management scheme, PIBD-classes, pediatric ulcerative colitis activity index, children.

Современный алгоритм диагностики язвенного колита у детей согласно последним рекомендациям Европейской организации по изучению болезни Крона и колита и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

О.М. Охотнікова¹, Т.М. Ткачова¹, А.А. Романчук², О.М. Грищенко², Д.І. Вороняк²

¹Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

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

По данным сотрудников кафедры педиатрии №1 НМАПО, за последние 20 лет отмечается рост количества госпитализаций детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Однако в Украине нет единого центра наблюдения за детьми с ВЗК, поэтому сбор статистических данных является достаточно сложной проблемой. Этому способствовало и отсутствие единого подхода к диагностике. В статье изложены обновленные рекомендации ECCO и ESPGHAN (2018) по классификации ВЗК у детей, алгоритма их диагностики с использованием критериев PIBD-классов. Представлены

статистические данные по регистрации ВЗК у детей в педиатрическом отделении НДСБ «ОХМАТДЕТ». В качестве примера применения критериев дифференциальной диагностики различных форм ВЗК у детей, оценки тяжести заболевания приведен клинический случай и представлена схема ведения пациентов с этой патологией.

Выводы. Обновленные рекомендации ECCO и ESPGHAN облегчают проведение дифференциальной диагностики различных типов ВЗК, предлагают четкую схему наблюдения за детьми с язвенным колитом, что улучшает результаты лечения и качество жизни маленьких пациентов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, клинические рекомендации, схема ведения пациентов, PIBD-классы, педиатрический индекс активности язвенного колита, дети.

Виразковий коліт (ВК) є хронічним рецидивним запальним захворюванням товстої кишки, яке без належного лікування може безперервно поширюватися від прямої кишки в проксимальному напрямку. На сьогодні не існує жодного єдиного критерію, який може точно діагностувати ВК. Як правило, ВК підозрюється у пацієнта з кривавою діареєю, тенезмами, болем у животі та у випадку посилення симптомів із втратою маси тіла, слабкістю і блюванням.

Виразковий коліт становить близько 15–20% від усіх запальних захворювань кишечника (ЗЗК), його поширеність коливається в межах 1–4 на 100 000 дитячого населення на рік у більшості північноамериканських та європейських регіонів [3]. Оскільки в Україні немає єдиного центру спостереження за дітьми із ЗЗК, то збір статистичних даних є досить складною проблемою. Цьому сприяє й відсутність єдиного підходу до діагностики хвороби.

За даними спостережень співробітників кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика, клінічна база якої розташована у Національній дитячій спеціалізованій лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ», за останні 20 років значно почастишали випадки госпіталізації дітей із ЗЗК. Особливо зросла частка дітей з ВК (у 6–7 разів) за останні чотири роки (рис. 1).

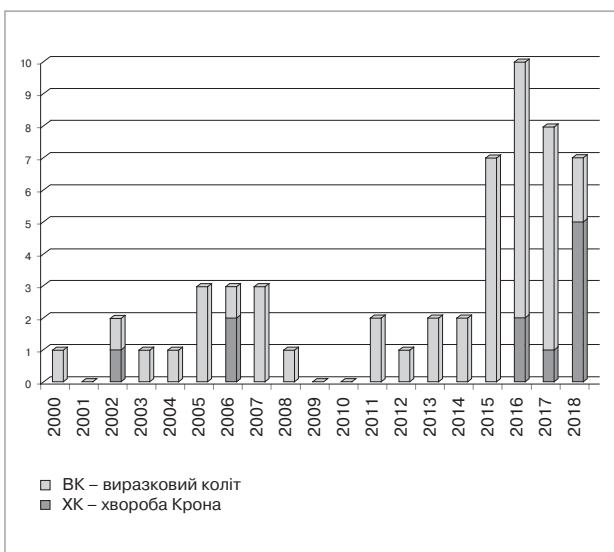


Рис. 1. Кількість вперше зареєстрованих випадків ЗЗК у дітей за останні 20 років у педіатричному відділенні НДСЛ «ОХМАТДИТ»

Це може бути пов'язане як з покращанням діагностики завдяки впровадженню Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при запальних захворюваннях кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) МОЗ України №90 від 11.02.2016 р., так і з абсолютним зростанням захворюваності на цю патологію.

Віковий розподіл дітей із ЗЗК свідчить про те, що перші випадки реєстрації хвороби Крона (ХК) у дітей зростають з віком і досягають максимуму серед підлітків, при ВК така тенденція не спостерігалась. Серед дітей із ЗЗК віком до семи років переважали дівчатка, а серед хворих старше семи років більшу питому вагу склали хлопчики (рис. 2).

За даними світової статистики, поширена форма ураження кишечника при ВК у дітей зустрічається у 60–80% випадків, що удвічі частіше, ніж у дорослих [34]. Більш важкий перебіг коліту у дітей обумовлений віковими особливостями росту, гормональною перебудовою, зміною харчування, набуттям шкідливих звичок (паління, алкоголь, наркотики), а також різними психосоціальними потребами. Діти з ВК частіше потребують госпіталізації з приводу важкого загострення (25–30% за 3–4 роки перебігу хвороби) [11,33] і проведення колектомії у випадках медикаментозно рефрактерних форм захворювання (до 30–40% протягом 10-річного перебігу хвороби [14,34], хоча повідомлялося і про більш низькі показники колектомії [2,15,18]).

Ведення пацієнтів із ВК залишається складним завданням, про що свідчить високий відсоток дітей, які потребують колектомії. З метою покращення та стандартизування терапії ЗЗК у дітей була створена робоча група із 43 експертів Європейської організації з вивчення хвороби Крона та коліту (ECCO) та Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN). На основі доказового аналізу літератури та результатів досліджень різного масштабу були створені рекомендації, які осучаснили більш ранні їх варіанти (2012 року) [10]. Робоча група ESPGHAN із ЗЗК переглянула критерії Porto [19] та ввела поняття «PIBD-класів» (Pediatric

Inflammatory Bowel Disease), які стандартизували диференціацію ЗЗК у дітей за п'ятьма типами: ВК, атипичний ВК, ЗЗК неklasифіковане (ЗЗКН), ХК товстої кишки і ХК [6] та надали алгоритм їх діагностики. Поновлені рекомендації полегшили прийняття терапевтичних рішень на основі клінічної оцінки та педіатричного індексу активності ВК (PUSAI); запропонували підходи до лікування, включаючи і хірургічне втручання; висвітлили аспекти ведення дітей з паучитом (запальним процесом у створеному оперативним шляхом резервуарі під час проктоколектомії), позакишковими проявами; звернули увагу на харчування, проблеми росту та психологічних порушень у дітей.

Перегляд критеріїв Porto дав можливість запровадити **атипову форму ВК** як нової категорії ЗЗК. Виділяють п'ять різних ендоскопічно-гістологічних варіантів атипичного ВК:

1. При ендоскопічному дослідженні немає запалення прямої кишки (за типового ВК запалення прямої кишки найбільше виражене порівняно з іншими відділами товстої кишки, оскільки поширюється проксимально). Згідно з Паризькою класифікацією, для діагностики ВК необхідно мати принаймні мікроскопічне запалення слизової оболонки прямої кишки.

2. На початковій стадії хвороби, коли клінічні симптоми нетривалі і періодичні, при гістологічному дослідженні може бути виявлений фокальний активний коліт, але водночас макроскопічно запалення слизової оболонки прямої кишки є безперервним і може бути помірним.

3. Гістологічно доведене фокальне ураження сліпої кишки (що є особливістю лівостороннього ВК) або ізольоване запалення сліпої кишки (зазвичай періапендикулярне) при ендоскопічно нормальній слизовій оболонці.

4. Залучення верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що не властиве типовому ВК (реєстр EUROKIDS описує шлункові ерозії або малі виразки у 4,2% дітей з ВК).

5. Трансмуральне запалення, що більш притаманне ХК, з/без глибоких виразок може спостерігатися при гострому важкому ВК. Виразки можуть бути у вигляді тріщини або V-подібної форми, а лімфоїдних скупчень може не бути. Пацієнтам з такими ознаками швидше за все буде встановлений діагноз ЗЗКН, але з часом можуть з'явитися ознаки хвороби, властиві ВК.

Якщо основний діагноз ВК або ХК не може бути уточнений, робоча група рекомендує використати термін «ЗЗКН» (Монреаль, 2005),

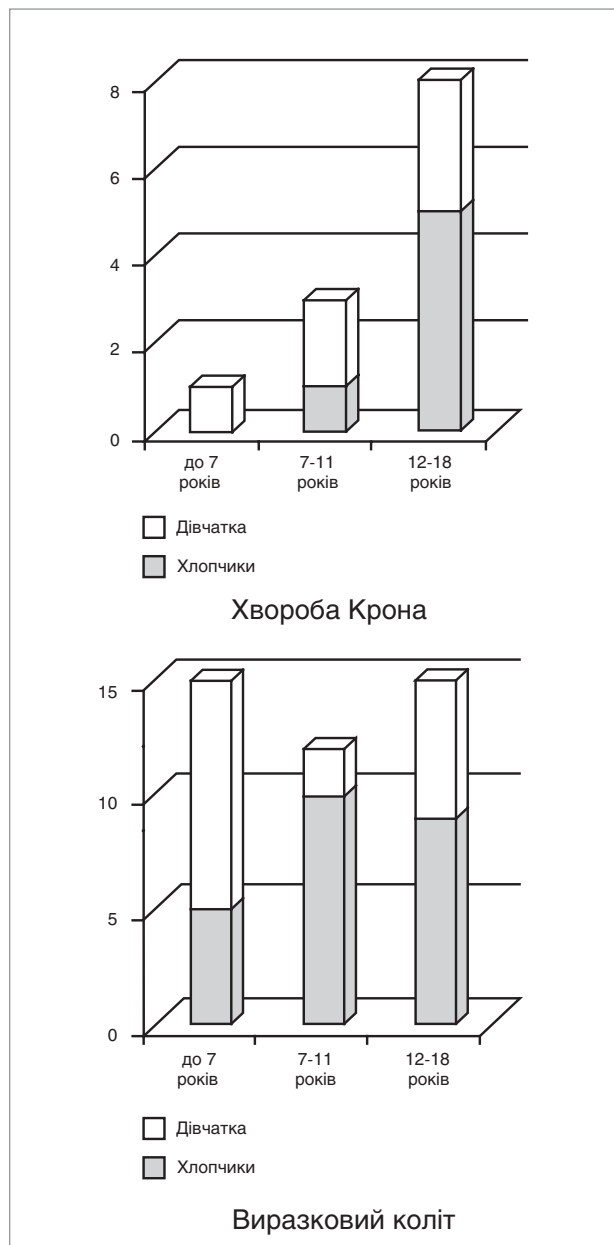


Рис.2. Віково-статевий розподіл дітей із ЗЗК, які вперше були госпіталізовані у педіатричне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» у 2000–2018 рр.

а термін «невизначений коліт» залишити для використання тільки у випадку проведення колектомії і гістологічного дослідження, коли поєднуються ознаки і ХК, і ВК.

Пацієнти із ЗЗКН становлять приблизно від 5% до 10% ЗЗК у дітей, з вищою частотою при дуже ранньому початку захворювання. ЗЗКН — це не помилкова нозологічна категорія: вона перебиває спектр фенотипів між ВК і ХК [6]. Історично без детальних діагностичних критеріїв пацієнти з ЗЗКН часто залишалися не класифікованими.

Критерії PIBD-класів були перевірені членами робочої групи Porto щодо ЗЗК у дітей

Ознаки PIBD-класів

Клас	Ознаки
Клас I	1 Щонайменше 1 добре сформована гранульома в будь-якій точці ШКТ, віддалена від крипт
	2 Щонайменше одне з: глибокі виразки, слизова у вигляді «бруківки» або стеноз в будь-якому місці тонкої кишки або верхнього відділу ШКТ (виключаючи шлунок) ¹
	3 Нориці (внутрішні або періанальні)
	4 Розповсюджене запалення шкіри періанальної зони
	5 Потовщені петлі порожнистої або клубової кишки на рентгенограмі або інші докази значного запалення тонкої кишки на капсульній ендоскопії, несумісні з ретроградним ілеїтом
	6 Будь-яке запалення клубової кишки за наявності нормальної сліпої кишки (тобто несумісне з ретроградним ілеїтом) ²
Клас II	7 Чергування макроскопічно та мікроскопічно нормальних ділянок слизової з ураженими у нелікованих пацієнтів (за винятком прямої і сліпої кишки)
	8 Повна (макроскопічна та мікроскопічна) відсутність ураження слизової прямої кишки
	9 Макроскопічно між запаленою слизовою оболонкою товстої кишки є ділянки нормальної слизової, але з мікроскопічним запаленням (тобто відносна плямистість)
	10 Значна затримка росту (швидкість росту <-2 SD), яка не пояснюється іншими причинами (наприклад, целиакія, тривале лікування стероїдами або дефіцит гормону росту)
	11 Трансмуральне запалення товстої кишки за відсутності важкого коліту
	12 Дрібні неглибокі виразки (включаючи афтозні виразки), у будь-якій ділянці тонкої кишки, дванадцятипалої кишки і стравоходу (крім шлунка і товстої кишки), які не пояснюються іншими причинами (наприклад, <i>Helicobacter pylori</i> , НПЗП і целиакією) ³
	13 Множинні (≥5) дрібні неглибокі виразки (включаючи афтозні виразки) в шлунку або товстій кишці (на тлі нормальної слизової оболонки), які не пояснюються іншими причинами (наприклад, <i>H. pylori</i> і НПЗП)
	14 Ілеїт, схожий з ретроградним ілеїтом ⁴ , але за наявності лише легкого запалення сліпої кишки
	15 Позитивний ASCA за наявності негативного pANCA
	16 Зворотний градієнт запалення слизової оболонки (ураження проксимального відділу ШКТ більш виразне, ніж дистального, за винятком прямої кишки)
	17 Важкі «тріснуті» складки шлунка або дванадцятипалої кишки, які не пояснюються іншими причинами (наприклад, целиакією та <i>H. pylori</i>)
	18 Глибокі виразки (≥1) або виразна «бруківка» слизової шлунка, що не пояснюються іншими причинами (наприклад, <i>H. pylori</i> , НПЗП, целиакією)
Клас III	19 Вогнищевий хронічний дуоденіт за даними гістології
	20 Вогнищевий активний коліт за даними гістології у понад одній біопсії
	21 Кілька (<5) афтозних виразок у товстій кишці або шлунку
	22 Некривава діарея
	23 Вогнищевий посилений гастрит за даними гістології

Примітки: 1. Глибокі виразки або виразний синдром «бруківки» шлунка оцінюється як пункт №18; якщо є виразки в дванадцятипалій кишці або стравоході, які є малими і неглибокими, оцінюється як пункт №12.
 2. Якщо сліпа кишка з помірним запаленням, оцінюється як пункт №14.
 3. Якщо виразки глибокі, оцінюється як пункт №2.
 4. Ретроградний ілеїт: тонкий сегмент нестеногічної еритеми або набряку за наявності панколіту, включаючи ілеоцекальний клапан, без гранульом або глибоких виразок.

спільноти ESPGHAN у великому мульти-центровому дослідженні, до якого увійшли 749 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки [6].

Система PIBD-класів ґрунтується на 23-х типових для ХК ознаках, які були згруповані у три класи (табл.1):

1. Ознаки, які повністю несумісні з ВК і, таким чином, повинні бути діагностовані як ХК (I клас).

2. Ознаки, які зрідка (<5% випадків) зустрічаються при ВК (клас II).

3. Ознаки, які можуть спостерігатися при ВК у 5–10% випадків (клас III).

Згрупування за класами різних клінічних, морфологічних та ендоскопічних ознак відносно можливого розвитку ВК дозволило стандартизувати діагностику ЗЗК у дітей. Робоча група запропонувала алгоритм

диференціальної діагностики між типами ЗЗК (рис. 3) [6].

Ендоскопія залишається «золотим стандартом» для діагностики запалення слизової оболонки та оцінки важкості перебігу захворювання. Існує декілька ендоскопічних індексів. Най-

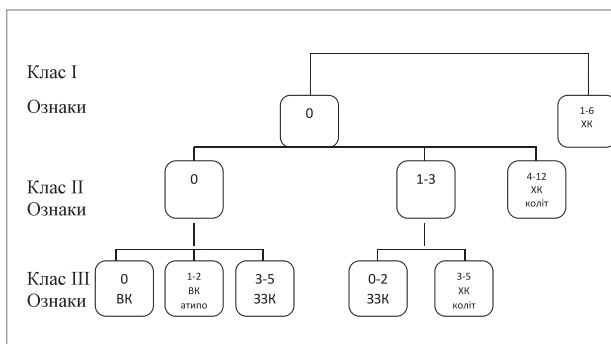


Рис. 3. Алгоритм діагностики різних типів дитячих ЗЗК, заснований на використанні PIBD-класів [6]: 0–12 — кількість ознак кожного класу

частіше клініцисти використовують шкалу Mayo, за якою відсутність запалення слизової оболонки оцінюється як 0 балів, легкий ступінь — 1 бал (нечіткий судинний малюнок, незначна рихлість, еритема слизової оболонки), середній ступінь — 2 бали (судинний малюнок відсутній, виразна еритема, рихлість, ерозії на слизовій оболонці), важкий — 3 бали (спонтанна кровоточивість, великі виразки). Модифікована ендоскопічна система шкали Mayo включає ще й число залучених сегментів товстої кишки (пряма кишка, сигмоподібна і низхідна, поперечна і висхідна ободова кишки), яка може з успіхом використовуватися для оцінки важкості перебігу ВК у дітей [20]. Також досить широко застосовується ендоскопічний індекс важкості перебігу ВК (UCEIS), який включає судинний малюнок, кровоточивість та виразки в найбільш ураженій частині кишечника [29,30]. Ці індекси описані в Керівництві Porto групи ESPGHAN з використання ендоскопії при ЗЗК (JPGN 2018).

У дитячій практиці для оцінки важкості перебігу захворювання також застосовують клінічний індекс PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (табл. 2).

Сучасні рекомендації пропонують більш конкретизований алгоритм спостереження за пацієнтами з ВК під час фази підтримання ремісії (рис. 4).

За допомогою алгоритму моніторингу важкості захворювання можливо класифікувати дітей, які мають підвищений ризик більш складного перебігу хвороби, а також тих, які потребують тільки контролю і спостереження.

Робоча група експертів ECCO та ESPGHAN у керівництві надала оцінку використанню деяких біомаркерів при ЗЗК у дітей.

Рутинні лабораторні показники (**тромбоцити, СРБ, ШОЕ, альбумін, гемоглобін**) частіше бувають в нормі при легких і помірних загостреннях ВК, ніж при ХК [21,35]. На відміну від дорослих із ВК, високочутливий показник СРБ не підходить для диференціації між ремісією і рецидивами у дітей, які можуть мати нормальні значення СРБ в обох випадках [27]. При ВК у дітей повинні вимірюватися як ШОЕ, так і СРБ, оскільки іноді тільки один з цих показників буває підвищеним [31]. Зниження початкового рівня альбуміну — це єдина лабораторна ознака, яка виявилася прогностично значущою для гострого тяжкого коліту. В одному пролонгованому дослідженні низький рівень (HR 6,05, 99% ДІ 2,15–17,04) сироваткового альбуміну спостерігався у 57 дітей,

Таблиця 2

PUCAI-індекс — Педіатричний індекс активності виразкового коліту [32]

Критерій	Бал
1. Біль у животі	
Немає болю	0
Біль може ігноруватись	5
Біль не може ігноруватись	10
2. Ректальна кровотеча	
Немає	0
Невелика кількість, у <50% випорожнень	10
Невелика кількість у більшості випорожнень	20
Велика кількість (>50% вмісту калу)	30
3. Консистенція калу	
Сформований	0
Частково сформований	5
Повністю несформований	10
4. Кількість випорожнень на добу	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
5. Нічні випорожнення (будь-який епізод діареї, що викликає пробудження)	
Немає	0
Є	10
6. Рівень рухової активності	
Немає обмеження активності	0
Часткове обмеження активності	5
Важке обмеження активності	10
Оцінка PUCAI (0–85)	

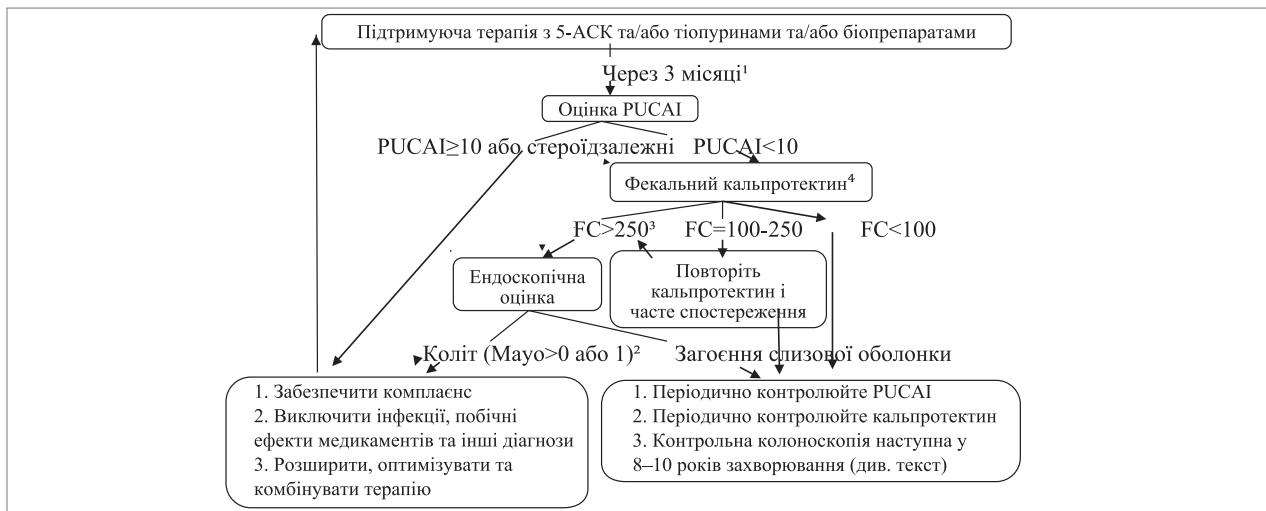
Пояснення:

- *Ремісія*: загальний бал менше 10 балів.
 - *Легка активність* захворювання: загальна оцінка 10–30 балів включно.
 - *Помірна активність* захворювання: загальна оцінка 35–60 балів включно.
 - *Важка активність* захворювання: загальна оцінка 65 і більше балів.
 - Відповідь на терапію (мінімальна клінічно значуща зміна результату): ≥ 20 .
- Період часу для оцінки:*
- Відповіді повинні відображати середньодобові показники за останні два дні.
 - Однак, якщо клінічні умови швидко змінюються (наприклад, під час інтенсивної внутрішньовенної терапії), слід розглянути попередні 24 години.
 - Для пацієнтів, які проходять колоноскопію, відповіді повинні відображати два дні до початку очищення кишечника.

які в подальшому потребували колектомії (середній час до хірургічного втручання — 3,8 року) [16]. В іншому дослідженні підвищений рівень лейкоцитів і низький вміст гематокриту, які були виміряні в період діагностики захворювання, були пов'язані з необхідністю колектомії через три роки [23].

Деякі фекальні біомаркери можуть відображати гістологічну активність хвороби [7,8,12]. Висока кореляція вмісту **кальпротектину** з клінічною активністю захворювання, ендоскопічними та гістологічними показниками була описана в дослідженнях когортних груп, як дорослих, так і дітей [8,1,17,25,26,28].

Приблизно 60% дітей з ВК є **pANCA-позитивними** під час проведення діагностики цієї



Примітки: ¹ - Оцінка раніше ніж через 3 місяці потрібна при будь-яких значних захворюваннях або погіршенні стану, коли необхідне більш раннє втручання.

² - Рішення про розширення терапії, засновані на ендоскопічному висновку за шкалою Mayo «0» або «1», повинні бути індивідуалізовані, на основі поточного лікування (легше збільшити дозу мезаламіну або додати ректальну терапію, ніж почати тіопурини), симптомів і ступеня (короткий епізод коліту з оцінкою за шкалою Mayo «1» може бути під ретельним спостереженням, тоді як загострення захворювання можуть вимагати розширення терапії).

³ - Перехід до колоноскопії повинен ґрунтуватися, принаймні, на двох незалежних дослідженнях кальпротектину.

⁴ - Дослідження кальпротектину може бути відкладено до 4–6 місяців у зв'язку з відставанням гістологічної ремісії від ендоскопічного поліпшення.

Рис.4. Алгоритм моніторингу дітей з виразковим колітом під час фази підтримання ремісії

хвороби [5]. Аналіз тільки одного педіатричного дослідження [36] показав, що rANCA-позитивність не була пов'язана з активністю захворювання або з раннім рецидивом [22]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні групи Porto (801 дитина із ЗЗК товстої кишки) rANCA-позитивність передбачала потребу у призначенні імунобіологічних засобів при лікуванні ВК ($p=0,026$) [5]. У популяції дорослих ВК rANCA-позитивний статус був пов'язаний з більш високим ризиком паучити після колектомії [13].

Діти із ЗЗК є групою ризику щодо виникнення колоректального раку. Шведське загальнонаціональне когортне дослідження ЗЗК у дітей підтвердило, що ризику колоректального раку майже не існувало протягом перших п'яти років спостереження, але захворюваність була вищою після 10 років від старту хвороби [24]. Цікаво, що захворюваність на колоректальний рак у перші 20 років спостереження значно нижча у разі початку хвороби у дитячому віці, ніж у дорослому.

Рекомендації керівництва щодо оцінки та прогнозування захворювання [9]:

1. Під час кожного візиту дитини слід контролювати активність хвороби, використовуючи індекс активності ВК у дітей (PUCAI), і лікування повинно бути повторно переглянуто, якщо PUCAI ≥ 10 балів (93% консенсусна згода) (рис. 4).

2. Колоноскопичне дослідження рекомендується проводити під час діагностики, перед основними терапевтичними змінами, для спостереження за раком, коли не зрозуміло, чи пов'язані клінічні симптоми з хворобою, особливо при підвищенні кальпротектину; воно не завжди показано при рецидивах, які не є важкими (100% консенсусна згода).

3. Якщо батьки матеріально спроможні, то кальпротектин слід досліджувати і протягом стійкої клінічної ремісії, а також при високому рівні кальпротектину слід враховувати ендоскопічну оцінку, як зазначено на рис. 4 (88% консенсусна згода).

Практичні рекомендації

1. Оцінка важкості за PUCAI: клінічна ремісія – < 10 балів, легка форма – 10–34 балів, помірна форма – 35–64 балів, важка форма – ≥ 65 балів. Клінічно значущою відповіддю на терапію є визначення зміни PUCAI щонайменше на 20 пунктів або ремісія (95% консенсусна згода).

2. Довгостроковий прогноз кращий у пацієнтів, які досягли повної клінічної ремісії (тобто PUCAI < 10 балів) протягом перших трьох місяців після встановлення діагнозу (95% консенсусна згода).

3. На даний час немає доказів того, що вимірювання кальпротектину у дитини, яка перебуває в стані ремісії за визначенням PUCAI-індексу, має додаткову цінність для прогнозування

перебігу хвороби. Враховуючи той факт, що значні ендоскопічні прояви захворювання можуть бути у 20% дітей з PUCAI <10 балів, доцільно після досягнення стійкої клінічної ремісії вимірювати кальпротектин для підтвердження загоєння слизової оболонки та вибору тих хворих, кому потрібна ендоскопічна оцінка. Інші фекальні маркери (наприклад, лактоферин) можуть мати порівнянну діагностичну цінність, але вони менше висвітлені у дослідницьких роботах (93% консенсусна згода).

4. Не існує ідеального порогового значення фекального кальпротектину для відображення запалення слизової оболонки та прогнозування результату захворювання. Його значення істотно відрізняються у різних дослідженнях з використанням різних еталонних стандартів. Граничне значення <100 мг/г відображає ремісію, тоді як >250 мг/г — прогнозує запалення слизової оболонки. Рівень фекального кальпротектину, який вимагає ендоскопічного дослідження або зміни в лікуванні, повинен бути індивідуалізований у кожному конкретному випадку, виходячи з даних показників, особливо у разі збільшення його рівня з плином часу (98% консенсусна згода).

5. Епізод гострого важкого коліту (тобто PUCAI \geq 65 балів) є фактором ризику для більш агресивного перебігу захворювання, і тому його слід включити до схеми моніторингу (100% консенсусна згода).

6. Аналізи крові з дослідженням загального аналізу крові, альбуміну, трансаміназ, гаммаглутамілтрансферази, СРБ і ШОЕ повинні виконуватися регулярно залежно від наявності симптомів і терапії, а також кожні 3 місяці при застосуванні імуносупресивних препаратів і принаймні кожні

6–12 місяців надалі. Загальноприйнятою практикою є тестування функції нирок у пацієнтів, які приймають мезаламін, однак немає жодних доказів того, що це запобігає негативним наслідкам (98% консенсусна згода).

7. Перед зміною схеми лікування важливо враховувати інші клінічні ситуації, такі як відсутність прихильності до лікування, синдром подразненої кишки, целиакія, побічні ефекти препаратів, та інфекції (особливо *Clostridium difficile*), які повинні бути виключені при будь-якому загостренні (95% консенсусна згода).

8. Під час колоноскопії слід застосовувати стандартизований індекс ендоскопічної активності: індекси Mayo або UCEIS (95% консенсусна згода).

9. Ендоскопічний контроль виникнення колоректального раку рекомендується проводити після 8–10 років тривалості захворювання; термін визначається такими факторами ризику, як ступінь важкості хвороби та сімейний анамнез.

З метою висвітлення застосування критеріїв диференціальної діагностики різних форм ЗЗК у дітей, оцінки важкості та впливу перерахованих факторів на схему ведення пацієнтів з цією патологією наводимо **клінічний випадок**, який спостерігався у НДСЛ «ОХМАТДИТ».

У педіатричне відділення згаданої лікарні в 2017 році був госпіталізований хлопчик А., 16 років, з метою уточнення діагнозу та лікування, зі скаргами на помірний біль у животі (5 балів за PUCAI), неоформлені випорожнення (10 балів) з домішками крові (20 балів) до 9–12 разів на добу (15 балів).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дос-

Таблиця 3

Результати колоноскопії з оцінкою важкості за Mayo та визначенням PIBD-класу

Відділ кишечника	Результати ендоскопічного дослідження	Індекс Mayo	PIBD-клас
Пряма кишка	Слизова оболонка яскраво гіперемована, набрякла, з поодинокими крововиливами, контактна кровоточивість, судинний малюнок виражений слабо; наявні лінійні виразкові дефекти, вкриті фібрином	2 бали — середній ступінь	II клас №13
Сигмоподібна кишка	Слизова помірно набрякла, вогнищево гіперемована з наявністю петехій, місцями зливних, крововиливами; наявні виразкові дефекти, вкриті фібрином	2 бали — середній ступінь	II клас №13
Низхідний і попереково-ободовий відділи	Слизова незначно набрякла, вогнищево гіперемована, судинний малюнок збережений	1 бал — легкий ступінь	—
Висхідний відділ	Слизова гіперемована, набрякла, складки згладжені, судинний малюнок нечіткий, контактна кровоточивість	1 бал — легкий ступінь	—
Ілеоцекальний клапан	Набряклий, гіперемований	1 бал — легкий ступінь	—
Термінальний відділ клубової кишки	Не оглянутий	—	—

Таблиця 4

Результати гістологічного дослідження біопатів із визначенням PIBD-класу

Відділ кишечника	Гістологічні ознаки	PIBD-клас
Пряма кишка	дрібні фокуси ураження поверхневого епітелію	III клас №20
Сигмоподібна	розповсюджене ураження поверхневого епітелію	—
Низхідний відділ ободової кишки	фокуси ураження поверхневого епітелію	III клас №20
Попереково-ободова	немає уражень поверхневого епітелію	—
Висхідний відділ ободової кишки	одиночні дрібні фокуси ураження поверхневого епітелію	III клас №20
Сліпа кишка	дрібні фокуси ураження поверхневого епітелію	III клас №20
У всіх відділах	дифузний помірний інфільтрат з вогнищевими густими скупченнями, що складається з лімфоцитів, сегментоядерних лейкоцитів, еозинофілів, плазмоцитів аж до власної м'язової пластинки з одиничними крипт-абсцесами*; епітелій залоз без ознак дисплазії; кількість келихоподібних клітин достатня; гранульомоподібних утворень немає; деліmfотизація у лімфоїдних фолікулах або гіперплазія попереково-ободової і сліпої кишки	—

лідження ухваленій Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Анамнез хвороби. Хворіє із серпня 2016 р. Початок захворювання гострий з появи діареї із домішками свіжої крові до 12 разів на добу, значної слабкості (10 балів за PUSAI), в подальшому спостерігалось припинення додавання маси тіла. (Оцінка за PUSAI 60 балів, що відповідає помірній активності хвороби). Дитина була госпіталізована та обстежена у стаціонарі дитячої обласної лікарні за місцем проживання (30.08 – 05.09.16), де проведено аналіз крові (гемоглобін – 121 г/л, ШОЕ – 23 мм/год). Виявлено підвищення фекального кальпротектину і лактоферину. Було виключено інфікування *H. pylori* і целиакію. Проведено (02.09.16) ілеоколоноскопію (табл. 3), при якій отримано біопсійний матеріал (табл. 4).

В обласній лікарні дитині був встановлений діагноз: «Виразковий коліт».

За сучасним алгоритмом діагностики (рис. 3), наявність 1-ї ознаки II класу та 1-ї ознаки III класу за PIBD-класів відповідає діагнозу: «Запальне захворювання кишечника некласифіковане».

Лікування, що проведено з вересня 2016 року:

— салюфальк 3 г/добу *per os* і 1 г/добу *per rectum* в свічках з поступовим зниженням дози; до 13.12 доза салюфальку знижена до 1 г/добу;

— супутня терапія: модулен, креон, енте-рол, укрлів, смекта.

Лікування призначено відповідно до протоколу, але зниження дози салюфальку передчасне, оскільки зберігався нестабільний загальний стан, періодично з'являлася кров у випорожнен-

нях. У гемограмі від 10.11.16 відмічалось зниження гемоглобіну (Hb – 124–116–108 г/л), деяке прискорення ШОЕ – 15 мм/год.

У січні 2017 р. дитина госпіталізована у зв'язку із загостренням захворювання: рецидив гемоколіту. Знаходилась на лікуванні з 30.01 по 15.02.17. Обстежена: гемограма: Hb 117 г/л, ШОЕ 24 мм/год, СРБ ++; протеїнограма: γ -глобулін 26,2%; ЕФГДС: GER, видимих запальних змін слизової оболонки в стравоході і шлунку немає. Оглянута хірургом: гіпертрофія анальних сосочків. Ректосигмоскопія: слизова прямої кишки вогнищево гіперемована, набрякла; у ділянці ректосигмоїдного кута поздовжні лінійні дефекти слизової з нашаруванням фібрину, краї дефектів гіперемовані, набряклі з грануляціями; слизова сигмоподібної кишки по всій довжині гіперемована, набрякла з лінійними виразковими дефектами з вогнищевими нашаруваннями фібрину в дні виразок, вогнищами грануляцій за типом псевдополіпів.

Враховуючи виявлення візуальних клінічних та гістологічних ознак запалення прямої кишки діагноз переглянутий у бік ХК.

Лікування: салюфальк 4 г/добу *per os* у 2 прийоми і 1 г/добу *per rectum* у свічках; гідрокортизон *per rectum* 125 мг/добу – 2 тижні; посилене ентеральне харчування модуленом.

Стан з позитивною динамікою: випорожнення 1–2 рази на добу без патологічних домішок, додав 1 кг ваги за місяць. Але в контрольних аналізах крові зберігалась активність процесу: підвищення СРБ ++, прискорення ШОЕ до 20 мм/год.

У травні 2017 р. дитина перенесла ГКІ неуточної етіології (хворіла вся сім'я). Після цього виникло загострення у вигляді розрідже-

Таблиця 5

Результати ендоскопічного дослідження ШКТ з оцінкою важкості за Mayo та визначенням PIBD-класу

Відділ ШКТ	Ендоскопічно	Mayo	PIBD клас
Шлунок	множинні ерозії 0,1–0,2 см з підслизовими точковими крововиливами, ділянками атрофії. Натщесерце помірна кількість секрету без патологічних домішок	—	II клас №13
Дуоденум	натщесерце вогнищева гіперемія слизової	—	—
Пряма кишка	вогнищево гіперемована, з чітким судинним малюнком	1 бал	—
Сигмовидна кишка	виражено набрякла, гіперемована з множинними мікроабсцесами і поздовжніми виразками довжиною 5–7 см, і виразками неправильної форми, що займають півкожність кишки. Спостерігається виразна травматизація і кровоточивість слизової	3 бали важкий ступінь	
Ділянка ануса	множинні фібропапіломи	—	—

них випорожнень 2 рази/добу, з'явився біль у суглобах. У ЗАК (17.05.17): прискорення ШОЕ 29 мм/год, підвищення СРБ — 13,66 мг/л. Протеїнограма: диспротеїнемія (γ-глобуліни — 23%). Кальпротектин — 573,87 мг/кг.

Лікування: салофальк 1,5 г/добу, з 05.17 азатіоприн 50 мг/добу, гідрокортизон ректально 125 мг/добу.

Через місяць стан дитини без позитивної клінічної динаміки: зберігається гемоколіт, негативна динаміка маси тіла, зберігається підвищене ШОЕ до 34 мм/год та ознаки анемії Нв 115 г/л (14.06.17). До лікування 17.06.17 доданий метипред 32 мг/добу для індукції ремісії та салофальк у клізмі 1 г/добу. 20.06.17 дитина була госпіталізована у педіатричне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» для уточнення діагнозу і корекції лікування.

У даному клінічному випадку не було чіткого контролю за перебігом захворювання та лікуванням на поліклінічному етапі спостереження, внаслідок чого відбувалися повторні загострення на тлі передчасного зниження дози протизапальних препаратів.

Скарги при госпіталізації в НДСЛ «ОХМАТДИТ» на помірний біль у животі

(5 балів за PUSAI), частково розріджені випорожнення (5 балів) з домішками крові (20 балів) до 3 разів/добу (5 балів), незначну слабкість (5 балів).

Оцінка за PUSAI склала 40 балів, що відповідає помірній активності хвороби.

Об'єктивний стан при госпіталізації. Загальний стан дитини середнього ступеня важкості за рахунок больового і дискінетичного синдромів. Хлопчик нормостенічної тілобудови. Активний. Шкіра і видимі слизові бліді, сухі, юнацькі акне. Серцево-судинна і дихальна системи у межах норми. Живіт м'який, неболючий, доступний пальпації. Печінка по краю реберної дуги, селезінка не збільшена. Випорожнення кашкоподібної консистенції, тричі на день з домішками крові у більшості випорожнень.

Була проведена (21.06.17) ФЕГДС та колоноскопія (табл. 5, 6).

Згідно із сучасним алгоритмом діагностики (рис. 3), наявність 1-ї ознаки II класу і 3-х ознак III класу PIBD-класів відповідає діагнозу «Хвороба Крона товстої кишки».

Лікувальна тактика на момент госпіталізації здійснювалася відповідно до клінічного протоколу медичної допомоги при ЗЗК (ХК,ВК)

Таблиця 6

Результати гістологічного дослідження біоптатів різних відділів ШКТ з визначенням PIBD-класу

Відділ ШКТ	Гістологічно	PIBD клас
Шлунок	Збережена архітектоніка і нерівномірний проміжний набряк. У власній пластинці слизової оболонки відмічається розсіяна незначна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду з вогнищами скупчення і наявністю еозинофільних лейкоцитів	III клас №23
Дуоденум	Проміжний набряк і зменшення кількості келихо-подібних клітин. У власній пластинці слизової оболонки помірна, нерівномірної щільності, інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду, переважно плазматичними клітинами з наявністю еозинофільних лейкоцитів. Визначаються вогнища псевдобагатощаровості ентеро-епітелію на поверхні з щільним, оксифільним секретом	III клас №19
Товстий кишечник	На окремих ділянках архітектоніка порушена, ділянки крововиливів, в окремих залозах ознаки дисплазії легкого ступеня, ерозуювання та ділянки виразкування, на поверхні виразок фібрин, скупчення нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів, вогнищево крипт-абсцесів, в окремих препаратах щілиноподібні виразки, ділянки розростання грануляційної тканини, на окремих ділянках ознаки криптити, у всіх відділах виразна лімфогістоцитарна з домішкою нейтрофільних лейкоцитів та плазматичних клітин інфільтрація, гіперплазія лімфоїдних фолікулів, ознаки васкуліту та склероз частини судин; PAS-реакція — секреція слизу переважно збережена, в окремих ділянках знижена, вогнищево зменшення кількості келихоподібних клітин	III клас №20

МОЗ України №90 від 11.02.16. Враховуючи безперервно рецидивний перебіг захворювання на тлі постійного посилення базисної терапії, показано проведення імунобіологічної терапії препаратом адалімумаб. З метою виключення станів, які є протипоказаннями для призначення біологічної терапії, дитина була оглянута фтизіатром (виключено інфікування туберкульозом) та проведено імунологічне виключення вірусних гепатитів.

До терапії (азатиоприн 75 мг, салофальк 0,5 *per os* і 1,5 *per rectum* (піна), метипред 32 мг, модулен) був доданий адалімумаб, починаючи з 160 мг, через 2 тижні знизити до 80 мг, а ще через 2 тижні 40 мг регулярно 1 раз на 2 тижні.

На тлі лікування стан протягом чотирьох місяців покращився: частота випорожнень 2–3 рази/добу, кал оформлений, без домішок, вага стабільна, суглоби інтактні, болю в животі немає, у біохімічному аналізі СРБ+.

Відповідно до протоколу, рекомендовано візит до гастроентеролога з метою оцінки клінічного стану дитини (PUCAI) через три місяці (рис.4). Метою лікування при активно-

му ВК повинно бути досягнення повної клінічної ремісії (PUCAI <10 балів), і зазвичай це можна оцінити без необхідності ендоскопічної верифікації. Однак 20% дітей у клінічній ремісії можуть все ще мати ендоскопічне запалення, і, таким чином, визначення рівня кальпротектину може допомогти у виборі тих, кому потрібна ендоскопічна оцінка для досягнення загоєння слизової оболонки. Тому при досягненні клінічної ремісії (PUCAI <10 балів) через три місяці для більшої впевненості в стійкій позитивній динаміці необхідно визначити рівень кальпротектину.

Висновки

Оновлені рекомендації ECCO та ESPGHAN полегшують проведення диференціальної діагностики різних типів ЗЗК, надають чітку схему спостереження за дітьми з цією патологією, що покращує результати лікування та якість життя маленьких пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL et al. (2009). Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*15: 199–205.
- Ashton JJ, Versteegh HP, Batra A et al. (2016). Colectomy in pediatric ulcerative colitis: a single center experience of indications, outcomes, and complications. *J Pediatr Surg.*51: 277–81.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P et al. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.*17: 423–39.
- Benchimol EI, Guttman A, To T et al. (2011). Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994–2007). *Inflamm Bowel Dis.*17: 2153–61.
- Birimbeg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL et al. (2016). pANCA and ASCA in children with IBD-unclassified, Crohn's colitis, and ulcerative colitis — a longitudinal report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.*22: 1908–14.
- Birimbeg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A et al. (2017). Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes with an emphasis on IBD-Unclassified in children: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.*11: 1078–84.
- Borkowska A, Liberek A, Luczak G et al. (2015). Fecal lactoferrin, a marker of intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Acta Biochim Pol.* 62: 541–5.
- Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L et al. (2008). Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.*40: 547–53.
- Dan Turner, Frank M. Ruemmele, Esther Orlanski-Meyer et al. (2018). Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. *JPGN.*67;2: 260.
- de Ridder L, Turner D, Wilson DC et al. (2014). Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group. *Inflamm Bowel Dis.*20: 291–300.
- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN et al. (2010). The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis.*4: 431–7.
- Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J et al. (2007). Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J PediatrGastroenterol Nutr.*45: 414–20.
- Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY et al. (2001). High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut.*49: 671–7.
- Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G et al. (2009). The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.*104: 2080–8.
- Jakobsen C, Bartek J, Wewer V et al. (2011). Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease — a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.*34: 1217–24.
- Kelley-Quon LI, Jen HC, Ziring DA et al. (2012). Predictors of proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*55: 534–40.
- Komraus M, Wos H, Wiecek S et al. (2012). Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.*2012: 608249.
- Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA et al. (1997). Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. *Clinical*

- features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol.*32: 139–47.
19. Levine A, Koletzko S, Turner D et al. (2014). The ESPGHAN Revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*58: 795–806.
 20. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G et al. (2015). The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): a new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis.*9: 846–52.
 21. Mack DR, Langton C, Markowitz J et al. (2007). Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.*119: 1113–9.
 22. Miele E, Pascarella F, Quaglietta L et al. (2007). Altered intestinal permeability is predictive of early relapse in children with steroid-responsive ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.*25: 933–9.
 23. Moore JC, Thompson K, Lafleur B et al. (2011). Clinical variables as prognostic tools in pediatric-onset ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis.*17: 15–21.
 24. Olen O, Askling J, Sachs MC et al. (2017). Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964–2014. *BMJ.*358: 3951.
 25. Roszak D, Galecka M, Cichy W et al. (2015). Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. *Adv Med Sci.*60: 246–52.
 26. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. (2009). Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.*15: 1851–8.
 27. Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T et al. (2010). High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.*16: 2901–6.
 28. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S. et al. (2000). Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.*119: 15–22.
 29. Travis SP, Schnell D, Krzeski P et al. (2012). Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.*61: 535–42.
 30. Travis SP, Schnell D, Krzeski P et al. (2013). Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology.*145: 987–95.
 31. Turner D, Mack DR, Hyams J et al. (2011). C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.*5: 423–9.
 32. Turner D, Otley AR, Mack D et al. (2007). Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.*133: 423–32.
 33. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI et al. (2008). Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut.*57: 331–8.
 34. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE et al. (2008). Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.*135: 1114–22.
 35. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ et al. (2003). Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 37: 609–13.
 36. Zholudev A, Zurakowski D, Young W et al. (2004). Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.*99: 2235–41.

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97.
Ткачова Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>
Романчук Анастасія Анатоліївна — клінічний ординатор кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.
Грищенко Оксана Миколаївна — зав. педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола 28/1; тел. (044) 236-59-71.
Вороняк Дар'я Ігорівна — лікар відділення функціональної діагностики НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола 28/1.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2019 р., прийнята до друку 02.11.2019 р.

УДК 612.664+618.63:616-053.3:612.821.3

М.Є. Маменко¹, Н.А. Бєлих²

Йодний дефіцит під час лактації: чому так важлива сапліментация?

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
²Рязанський державний медичний університет імені академіка І.П. Павлова, Росія

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):44-49; doi 10.15574/SP.2019.103.44

For citation: Mamenko MYe, Belykh NA. (2019). Iodine deficiency during lactation: why supplementation is so important? Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 44-49. doi 10.15574/SP.2019.103.44

Йодний дефіцит має ряд негативних наслідків для організму, які об'єднані під загальним терміном «йододефіцитні захворювання» (ЙДЗ). Йододефіцитні захворювання належать до найбільш поширених аліментарно-залежних захворювань людини. Адекватне йодне забезпечення під час внутрішньоутробного розвитку і в ранньому віці сприяє дозріванню головного мозку, формуванню асоціативних зв'язків і мієлінізації нервових волокон, позитивно впливає на когнітивні функції дитини. Вживання йодованої солі (масова йодна профілактика) є ефективним методом профілактики у дітей і дорослих, але має обмеження у вагітних, матерів-годувальниць та дітей раннього віку. У цих категоріях населення доцільно застосовувати сапліментацию препаратами калію йодиду: матері під час вагітності та лактації додатково до раціону 200 мкг у перерахунок на йод щодня. У другому півріччі, враховуючи зменшення частки грудного молока в раціоні дитини, рекомендоване збагачення продуктів прикорму препаратами калію йодиду у дозі 50 мкг у перерахунок на йод.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: йододефіцитні захворювання, інтелект, сапліментация, мати-годувальниця, дитина грудного віку.

Iodine deficiency during lactation: why supplementation is so important?

M.Ye. Mamenko¹, N.A. Belykh²

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

²Ryazan State Medical University, Russia

Iodine deficiency has multiply of adverse effectes in the human organism, which are termed «iodine deficiency disorders» (IDD). Iodine deficiency disorders are one of the most prevalent alimentary-dependent diseases in population. Adequate iodine consumption during fetal development and in early childhood contribute to the brain maturation, development of associative connections and myelination of nerve fibers; improve cognitive functions of the child. The iodized salt usage is the effective approach in children and adults, but has limitations in pregnant, lactating mothers and young children. In these groups of population, the supplementation with potassium iodide drugs is recommended: pregnant and lactating women have to supply in addition to the diet 200 µg of iodine every day. In the second half of the 1-st year of life the total volume of breast milk in baby's diet decreases, so the fortification of complementary foods with potassium iodide recommended: 50 µg of iodine can be added to any meal.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: iodine deficiency diseases, brain maturation, supplementation, lactating mother, infant.

Йодный дефицит во время лактации: почему так важна сапліментация?

М.Е. Маменко¹, Н.А. Бєлих²

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

²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия

Йодный дефицит имеет ряд негативных последствий для организма, которые объединены под общим термином «йоддефицитные заболевания» (ЙДЗ). Йоддефицитные заболевания относятся к наиболее распространенным алиментарно-зависимым заболеваниям человека. Адекватное йодное обеспечение во время внутриутробного развития и в раннем возрасте способствует дозреванию головного мозга, формированию ассоциативных связей и миєлінізації нервних волокон, положительно влияет на когнитивные функции ребенка. Употребление йодированной соли (массовая йодная профилактика) является эффективным методом у детей и взрослых, но имеет ограничения у беременных, кормящих матерей и детей раннего возраста. У этих категорий населения целесообразно применять сапліментацию препаратами калія йодида: матери во время беременности и лактации дополнительно к рациону 200 мкг в пересчете на йод каждый день. Во втором полугодии, учитывая уменьшение доли грудного молока в рационе ребенка, рекомендовано обогащение продуктов прикорма препаратами калія йодида в дозе 50 мкг в пересчете на йод.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: йоддефицитные заболевания, интелект, сапліментация, кормящая мать, ребенок грудного возраста.

Харчування у будь-якому віці є запорукою адекватного росту та розвитку дитини, основою для реалізації її генетичного потенціалу. Найбільш критичними та чутливими до зовнішніх впливів залишаються етап внутрішньоутробного розвитку та ранній вік дитини. Саме у цей період обмін енергії та речовин відбувається найбільш інтенсивно та є особливо пластичним. Для забезпечення дитини мікро- та макронутрієнтами важливе

значення має раціональне харчування матері під час вагітності та лактації, на першому році життя — тривале грудне вигодовування і своєчасне введення прикорму з використанням якісних продуктів [13].

Результати багатьох популяційних досліджень у Європейському регіоні свідчать про незадовільний стан харчування населення в більшості країн континенту. Особливе занепокоєння викликає низька поширеність виключ-

но грудного вигодовування, надмірне вживання дітьми жирів і вуглеводів поряд із дефіцитом вітамінів і мікроелементів [2,6].

За поширеністю серед захворювань, що пов'язані з незбалансованим харчуванням, як і раніше, перші позиції займають ожиріння, йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) і залізодефіцитна анемія [13].

Недостатнє надходження йоду в організм призводить до зниження рівня продукції тиреоїдних гормонів та формування низки патологічних станів, які у 1983 р. були об'єднані терміном «йододефіцитні захворювання» (IDD – Iodine Deficiency Disorders). Класифікація ЙДЗ відображає вплив йодного дефіциту на інтелектуальне і фізичне здоров'я населення різних вікових груп [13].

Йод є есенціальним мікроелементом, єдиною відомою функцією якого в організмі людини є участь у тиреоїдному гормоногенезі. Гормони щитоподібної залози (ЩЗ), у свою чергу, регулюють процеси обміну енергії та речовин, а відтак відіграють надзвичайно важливу роль у процесах росту та розвитку людини [2,5,14].

На внутрішньоутробному етапі тиреоїдні гормони (ТГ) беруть участь у диференціюванні тканин і формуванні найбільш значущих структур головного мозку плода (кори, підкіркових ядер, мозолистого тіла, субарахноїдальних шляхів), равликів слухового аналізатора, очей, лицевого скелета, легеневої тканини тощо. Даний ефект опосередковується через контроль специфічних генів у клітинах різного типу з боку ТГ і регуляцію процесів диференціювання у суворо синхронізованій послідовності. Це зумовило уявлення про ТГ як про своєрідні «таймери» у процесі формування, дозрівання і функціонування головного мозку [14]. Вони підвищують експресію генів, що кодують синтез основних білків мієліну, мієлінзв'язуючого глікопротеїну, протеїнів клітин Пуркінє, факторів росту нервів, РСЗ/нейрограніну, синапсину тощо [9].

За дефіциту ТГ у плода спостерігається зменшення маси головного мозку, порушення росту аксонів і дендритів нейронів, що трансформується в проблеми інтелектуального і моторного розвитку дитини різного ступеня важкості: від легких психомоторних розладів у вигляді порушення дрібної моторики і мовлення, незграбності до ендемічного кретинізму.

Головний мозок дитини залишається чутливим до дефіциту ТГ протягом усього раннього віку, а за даними деяких джерел – і значно

довше [2,10,14]. Гормони ЩЗ підвищують рівень обмінних процесів у головному мозку, посилюють енергетичний обмін і пресорний катехоламіновий ефект, активізують функціональну активність ЦНС, інтелектуальну працездатність людини, здатність до запам'ятовування і навчання. Тому зниження рівня ТГ у період дитинства і раннього віку також негативно впливає на когнітивний потенціал дитини [15]. Ментальні порушення у дітей часто стають помітними лише в шкільному віці, що знижує їхні можливості в майбутньому опанувати інтелектуальні професії. Численними дослідженнями доведено, що в більшості йододефіцитних регіонів інтелектуальний потенціал населення знижений на 10–15% і залежить від ступеня йодної недостатності. Понад 2/3 дітей, що мешкають у йододефіцитних регіонах, мають відхилення за різними показниками інтелектуального розвитку, порушення моторики, слуху та мовлення, демонструють низьку успішність у школі, незадовільно виконують психомоторні тести [15].

Не менш значущим для зростаючого організму є анаболічний ефект: ТГ стимулюють обмін енергії та підвищують потребу тканин у кисні, тим самим активізують синтез білка і сприяють процесам росту, підсилюють гліколіз, підвищують метаболізм вуглеводів [9]. До трирічного віку саме ТГ забезпечують лінійний ріст і диференціювання тканин. Гормони ЩЗ стимулюють синтез соматотропного гормону, впливають на диференціювання кісткової системи, дозрівання епіфізарних хрящів та їх окостеніння [8]. Такий багатогранний вплив ТГ здійснюють за рахунок геномних і негеномних ефектів [9].

Експертні організації дієтологів та ендокринологів світу намагаються визначити щоденну потребу в йоді для різних вікових груп населення, виходячи із потреб ЩЗ для забезпечення адекватної продукції ТГ. Для дітей раннього віку наразі не створено єдиних рекомендацій. У деяких країнах існують власні затверджені нормативи споживання мікроелемента немовлятами, які варіюють від 35–40 мкг/добу у Франції та Іспанії до 110–130 мкг/добу у Німеччині і США [2,6,13]. ВООЗ вважає, що діти у віці 0–5 років потребують щоденного надходження 90 мкг йоду [2]. У будь-якому випадку саме у період новонародженості потреба в йоді є максимальною через фізіологічно низький його інтратиреоїдний запас та високі темпи обміну: у середньому 15–20 мкг/кг для

Таблиця
Рекомендована норма споживання йоду
матерями під час лактації у різних країнах світу

Країна	Норма споживання йоду (мкг/добу)
Німеччина, Австрія	260
Швейцарія	200
США (ЮМ)	290
Країни Європи	160
Скандинавські країни	200

немовляти порівняно з 1–2 мкг/кг для дорослого.

Надмірне надходження йоду, як і його дефіцит, негативно впливає на тиреоїдний гормоногенез. У результаті надлишкового надходження йоду з молоком матері у новонароджених виникає вторинний гіпотиреоз внаслідок пригнічення функції тиреопероксидази і подальшої органіфікації йоду, блокади протеолізу тиреоглобуліну та пригнічення вивільнення ТГ (ефект Вольфа-Чайкова) [9]. Однак верхня безпечна межа вживання йоду, згідно з рекомендаціями ВООЗ, достатньо висока та перевищує добову фізіологічну потребу у 3–4 рази [15].

Доросле населення отримує йод із продуктами харчування та питною водою. Найбільш надійним його джерелом вважаються морепродукти. Також відносно висока кількість йоду міститься в молоці та молокопродуктах, але це джерело важко вважати надійним, оскільки концентрація мікроелемента коливається в досить широких межах залежно від збагачення кормів та інших зовнішніх чинників. Продукти рослинного та тваринного походження зазвичай містять недостатню кількість йоду для покриття фізіологічних потреб організму людини при їх виключному вживанні. Тому в країнах, населення яких не має в своєму раціоні значної кількості риби та морепродуктів, для профілактики ЙДЗ використовуються стратегії фортифікації продуктів, перш за все збагачення кухонної солі.

Сіль є універсальним продуктом для фортифікації та подальшої йодної профілактики, оскільки її вживає щодня майже все населення Землі. Причому кожна людина в залежності від звичок або стану здоров'я формує свій власний стереотип щодо ступеня підсолювання продуктів, але зазвичай щоденне споживання солі варіює незначно. Це дає можливість забезпечити стаке надходження мікроелемента. До того ж йод легко наноситься на сіль, добре всмоктується з неї в шлунково-кишковому тракті, технології йодування є відпрацьованими та

дешевими. За умов прийняття відповідного законодавства, загальне обов'язкове йодування солі стає ефективним механізмом масової профілактики ЙДЗ в країні. Наразі такого законодавства в Україні не існує, а рівень добровільного використання даного профілактичного продукту є найнижчим в Європі та не забезпечує значущого профілактичного ефекту. Крім того, йодована сіль (ЙС) має обмеження для використання у певних категоріях населення – вагітні, діти раннього віку, пацієнти з артеріальною гіпертензією, захворюваннями нирок тощо.

Єдиним джерелом надходження йоду в організм новонародженої дитини, що знаходиться на природному вигодовуванні, є грудне молоко. А відтак, йодне забезпечення дитини безпосередньо залежить від харчування матері-годувальниці.

Як відомо, добова потреба в йоді значно зростає під час вагітності. Для матерів-годувальниць вона залишається на рівні вагітної та суттєво перевищує потребу для невагітних жінок – 250 мкг/добу за рекомендаціями ВООЗ [2–5] та навіть вище в рекомендаціях окремих країн (табл.) [4–6]. Верхня межа безпечного вживання йоду для матерів-годувальниць, за даними ВООЗ, становить 600 мкг/добу [13].

Дитина, що знаходиться на виключно грудному вигодовуванні, протягом першого півріччя життя отримує щоденно у середньому біля 854 ± 118 мл молока, з якого всмоктується 95% йоду. Провідними експертами ВООЗ з питань йодного дефіциту встановлено, що втрати йоду при лактації становлять у середньому 75–200 мкг/добу, залежно від продукції грудного молока, об'єм якого може коливатися від 0,6 до 1,1 л на добу. Таким чином, на підставі рекомендацій ВООЗ щодо вживання йоду дитиною першого року життя (90 мкг/добу), материнське молоко повинне містити мінімум 111 мкг/л йоду [13].

Реальний вміст йоду у грудному молоці може коливатися в широких межах та залежить виключно від йодної забезпеченості матері під час лактації [5,6,8]. Як і для вагітної, для матері-годувальниці підвищити надходження йоду із продуктами харчування є досить складним завданням, оскільки рекомендувати вживати більшу кількість ЙС неможливо, а морепродукти цій особливій категорії населення не можна споживати частіше 3–4 разів на тиждень з огляду на високий вміст важких металів. Тому навіть у країнах із достатнім йодним

забезпеченням вміст йоду в грудному молоці коливається від 78 мкг/л у Швейцарії до 892 мкг/л у Кореї; на територіях із легким і помірним йодним дефіцитом — від 43 мкг/л в Італії до 150 мкг/л у деяких регіонах Німеччини. Найнижчі показники — у країнах з важким ступенем йодного дефіциту: Конго — 15 мкг/л, Ефіопія — 5–64 мкг/л, Марокко — 38 мкг/л [4,7]. У країнах, де ефективно впроваджена масова йодна профілактика (ЙП), концентрація йоду в жіночому молозиві коливається в межах 117–155 мкг/л, але зменшується на подальших етапах лактації [11].

Системний аналіз досліджень різних років переконливо доводить зв'язок між запровадженням програм загальної обов'язкової йодизації солі в країні та вмістом йоду в грудному молоці. Так F. Delange (2004) узагальнив дослідження, що проводилися за період з 1926 р. до 1999 р., і показав, що концентрація йоду в молозиві жінок, які проживали в йоддефіцитних регіонах, була у 5–10 разів нижчою показника в країнах, де ефективно впроваджена програма масової ЙП (9–32 мкг/л проти 90–150 мкг/л відповідно) [7]. Оpubлікований F. Azizi та P. Smyth (2009) огляд досліджень також показав високу ефективність впливу ЙП на вміст йоду в молозиві і перехідному грудному молоці (117–155 мкг/л) [4]. За результатами цих досліджень найнижчий рівень визначався у Новій Зеландії (22 мкг/л), найвищий — у Китаї, де йодне забезпечення населення є адекватним (163 мкг/л). У країнах, які ВООЗ визначає як території з нормальним йодним забезпеченням (Швейцарія, Німеччина, Іспанія, США, Іран, Австралія), концентрація йоду в молозиві і перехідному грудному молоці коливалася від 43 до 163 мкг/л, а в йододефіцитних регіонах (Бельгія, Данія) показник був у межах 78–168 мкг/л [4].

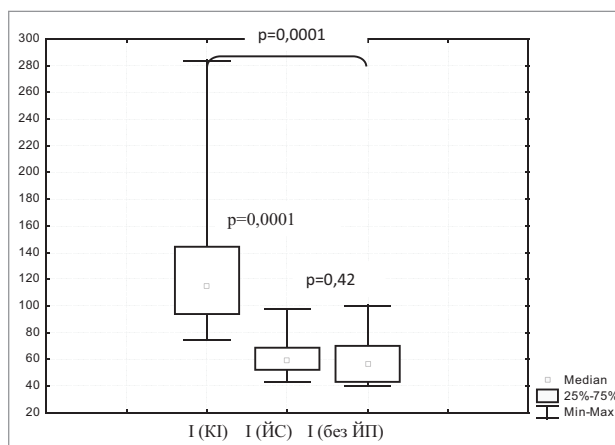
Власні дослідження, проведені на сході України, який за висновками міжнародних та вітчизняних експертів належить до територій із легким йодним дефіцитом, продемонстрували медіану йоду у грудному молоці на рівні 68,0 мкг/л, при цьому тільки у 21,6% випадків концентрація йоду відповідає нормі (>100 мкг/л), а у 22,7% зразків грудного молока вміст йоду був критично низьким [1].

Неможливість компенсувати зростаючу потребу у надходженні йоду в організм вагітної та жінки-годувальниці призвела до необхідності напрацювання альтернативних підходів. Найбільш ефективною та водночас безпечною

виявилась сапліментация — додатковий прийом йоду, зазвичай у формі калію йодиду (КІ), у дозі, яка дозволяє гарантувати рекомендований рівень добового надходження мікроелемента.

У власних дослідженнях отримані дані свідчать про вищу ефективність такого підходу порівняно із застосуванням ЙС як засобу індивідуальної ЙП за відсутності запровадженої програми загального обов'язкового йодування солі в країні (рис. 1). Медіана йоду у молоці матерів, які щоденно приймали препарати КІ із вмістом йоду 200 мкг один раз на добу, склала 115,3 мкг/л і статистично значуще перевищувала показник концентрації даного мікроелемента в молоці матерів, які не використовували сапліментів, але користувалися в домогосподарстві ЙС (Me=59,2 мкг/л), або взагалі не проводили ЙП (Me=56,1 мкг/л, $p=0,0001$). При цьому концентрація йоду у молоці матерів, що користувалися ЙС, та тих, що не отримували ЙП, статистично не відрізнялася [1].

Проведений аналіз також продемонстрував підвищення йодного надходження в організм дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні, за умов застосування матір'ю сапліментів із достатнім вмістом КІ. Як відомо, об'єктивним показником йодної забезпеченості певних категорій населення йодом є медіана екскреції даного мікроелемента із сечею. Проведені авторами даної статті дослідження довели наявність прямого кореляційного зв'язку між концентрацією йоду у грудному молоці матері та йодурією дитини, що знаходиться на природному вигодовуванні, $p<0,0001$ (рис. 2). Медіана йодурії дітей на грудному вигодову-



Примітка: I (КІ) — концентрація йоду у молоці матерів, які приймали під час лактації препарати калію йодиду (200 мкг/добу); I (ЙС) — концентрація йоду у молоці матерів, що вживали йодовану сіль; I (без ЙП) — концентрація йоду у молоці матерів, які не отримували йодної профілактики

Рис. 1. Вміст йоду у грудному молоці залежно від виду йодної профілактики

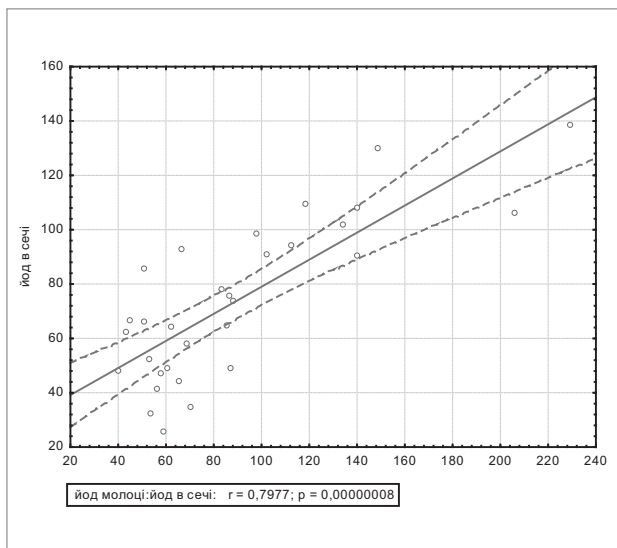


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом йоду у грудному молоці (мкг/л) та рівнем йодурії дитини (мкг/л) ($r=0,80$, $p<0,001$)

ванні, матері яких приймали сапліменти КІ із вмістом йоду 200 мкг, становила 177,1 мкг/л, що достовірно вище показника дітей, матері яких вживали ЙС та не проводили сапліментації (88,3 мкг/л), та немовлят, матері яких взагалі не проводили ЙП (81,5 мкг/л) ($p=0,0001$).

Отримані дані свідчать про те, що використання ЙС для приготування їжі в домогосподарстві за відсутності програми обов'язкової йодизації солі, яка використовується харчовою промисловістю та закладами громадського харчування, не дозволяє гарантувати вагітній жінці адекватного йодного надходження. Крім того, рівень йодування солі, який застосовується в Україні (40 ± 15 мг/кг), розрахований на доросле населення та дітей дошкільного і шкільного віку, що мешкають в умовах легкого йодного дефіциту, та не відповідає потребам вагітної та жінки-годувальниці. Тому ця категорія населення потребує обов'язкової індивідуальної ЙП шляхом вживання сапліментів, які, за рекомендаціями міжнародних експертів, мають містити щонайменше 150 мкг йоду [2,8,11–14]. Вважається, що збільшити йодне надходження необхідно ще на етапі прегравідарної підготовки за три місяці до запланованого зачаття, продовжувати сапліментацію весь період вагітності та годування грудьми.

Найбільш надійним та зручним засобом сапліментації залишаються монопрепарати КІ, які дозволяють забезпечити гарантоване надходження йоду відповідно до вікових і фізіологічних потреб. Препарати КІ мають нейтральний смак, вміст йоду у препараті дозволяє

приймати його один раз на добу. Єдиним, але суттєвим, недоліком цього методу є низька комплаєнтність через необхідність проведення тривалої сапліментації. Для формування стійкої мотивації до тривалого прийому медикаментозного препарату лікар має усвідомлювати сам та інформувати жінку про несприятливі наслідки дефіциту йоду для матері і плода, можливість їх попередження [2,5,13].

Якщо мати-годувальниця не отримує сапліментації, її можна призначити безпосередньо дитині шляхом розчинення препарату КІ у дозі 50 мкг у перерахунку на йод у грудному молоці або іншій рідині для пиття і давати дитині *per os*, але проведення ЙП безпосередньо матері-годувальниці є технічно більш простим та ефективним.

Якщо жінка під час лактації отримує йодовмісні вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК), то слід враховувати вміст йоду у цих препаратах. За відсутності йоду у складі ВМК слід застосовувати додатково профілактичну дозу йоду (200 мкг/добу), а якщо у комплексі міститься 100–150 мкг йоду, необхідно рекомендувати щодня додатково приймати ще 100 мкг йоду у вигляді монопрепаратів КІ.

У другому півріччі життя дитині вже вводиться прикорм, а вживання грудного молока зменшується. Дітям першого року життя не рекомендують підсолювати їжу. Це зумовлено тим, що у дітей раннього віку потреба у натрію цілком забезпечується за рахунок раціону, а потреби у йоді дорівнюють таким у дітей старшого віку і дорослих (90 мкг/добу). У зв'язку з цим при підсолюванні страв прикорму збільшується загроза перевантаження організму дитини натрієм, а отримана кількість йоду буде недостатньою.

Слід пам'ятати, що носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази не є протипоказанням до призначення препаратів йоду, хоча і вимагає динамічного контролю функції ЩЗ під час лактації. Протипоказаннями до призначення індивідуальної ЙП під час вагітності і лактації є лише патологічний тиреотоксикоз (хвороба Грейвса, тиреотоксична аденома).

Таким чином, достатнє надходження йоду є обов'язковою умовою нормального розвитку дитини, особливо дозрівання структур ЦНС та формування когнітивних функцій. Оскільки Україна належить до країн із йодним дефіцитом, вживання ЙС має бути основою профілактики ЙДЗ у дітей і дорослих. Але це джерело надходження йоду не може задовольнити фізіологічні потреби вагітних, матерів-году-

вальниць і дітей раннього віку, що зумовлює необхідність проведення сапліментації — вживання додатково до основного раціону препаратів, які містять достатню для відпо-

відних груп населення кількість даного мікро-елемента.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Belyh NA. (2016). Otsenka vliyaniya perinatalnykh faktorov i profilakticheskikh meropriyatiy na sodержanie yoda i zheleza v grudnom moloke. Voprosy detskoj dietologii Tekst dlya perevoda. 14;3: 10-14. [Белых НА. (2016). Оценка влияния перинатальных факторов и профилактических мероприятий на содержание йода и железа в грудном молоке. Вопросы детской диетологии. 14;3: 10-14]. Белых НА. (2016). Оценка влияния перинатальных факторов и профилактических мероприятий на содержание йода и железа в грудном молоке. Вопросы детской диетологии. 14;3: 10-14.
2. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. (2007). Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutrition. 10(12A): 1606-1611.
3. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann M. (2012). Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. J Nutr. 142;4: 744-750.
4. Azizi F, Smyth P. (2009). Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. Clin Endocrinol. 70;5: 803-809.
5. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT et al. (2006). Iodine supplementation for pregnancy and lactation — United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid. 16;10: 949-951.
6. Bouhouch RR, Bouhouch S, Cherkaoui M, Aboussad A. et al. (2014). Direct Iodine Supplementation of Infants Versus Supplementation of Their Breastfeeding Mothers: a DoubleBlind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2;3: 197-209.
7. Delange F. (2004). Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period. Int J Endocrinol Metab. 2: 1-12.
8. De-Regil LM, Harding KB, PenaRosal GP. (2015). Iodine Supplementation for Women During the Preconception, Pregnancy and Postpartum Period (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 6. Art. №CD011761.
9. Fiengold SB, Brawn RS. (2010). Neonatal Thyroid Function. Neo Reviews. 11;11: 640-645.
10. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A et al. (2010). Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 95;9: 4227-4234.
11. Jorgensen A, O'Leary P, James I, Skea S, Sherriff J. (2016). Assessment of Breast Milk Iodine Concentrations in Lactating Women in Western Australia. Nutrients. 8: 699-706.
12. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. (2011). Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation. Endocrinol Metab Clin North Am. 40;4: 765-777.
13. WHO. (2007). Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. 3rd ed. Geneva: 98.
14. Zhou SG, Anderson AG, Gibson RA, Makrides M. (2013). Effect of Iodine Supplementation in Pregnancy on Child Development and other Clinical Outcomes: a Systematic Review and Randomized Controlled Trials. Am J Clin Nutr. 98: 1241-1254.
15. Zimmermann MB. (2012). The Effects of Iodine Deficiency in Pregnancy and Infancy. Pediatric and Perinatal. Epidemiology. 26: 108-117.

Відомості про авторів:

Маменко Марина Євгенівна — д.мед.н., проф., декан педіатричного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-49-08. <https://orcid.org/0000-0001-7487-2993>

Белих Наталія Анатоліївна — д.мед.н., зав. каф. факультетської і поліклінічної педіатрії з курсом педіатрії ФДПО ДБОУ ВО «Рязанський державний медичний університет імені академіка І.П. Павлова» МЗ Росії. Адреса: м. Рязань, вул. Високовольтна, 9; тел. +7(4912) 41-26-94. <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Стаття надійшла до редакції 11.07.2019 р., прийнята до друку 15.11.2019 р.



Bruges will host our 67th Annual Scientific Meeting in 2020, 8th — 10th July 2020

We will be based at the Oud Sint Jan (Old Saint John Site).

BARD (Biliary Atresia and Related Diseases)

BARD will join us on 10th & 11th for their 2nd Congress.

Our Headquarters hotel will be the Grand Hotel Casselbergh, a ten minute walk from the Oud Sint Jan and you can book this hotel via our concierge service (BAPS receives no percentage).

<https://congress.baps.org.uk/location/>

УДК 616-053.2-007.213:577.161.2

О.В. Большова¹, М.О. Ризничук², Д.А. Кваченюк¹

Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою росту

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

²ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):50-57; doi 10.15574/SP.2019.103.50

For citation: Bolshova OV, Riznychuk MO, Kvachenuk DA. (2019). Vitamin D metabolism in children with stunted growth.

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 50-57. doi 10.15574/SP.2019.103.50

Ріст людини — це складний механізм, який залежить від генетичних, екологічних, харчових і гормональних чинників. Основним гормоном, залученим у ріст на кожній стадії розвитку, є гормон росту (ГР) і його медіатор — інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1). Вітамін D бере участь у процесах росту і мінералізації кісток за допомогою регуляції метаболізму кальцію і фосфору. У статті розглянуто та проаналізовано клінічні дослідження, у яких показаний зв'язок між вітаміном D і віссю ГР/ІФР-1 у педіатричній популяції. Виявлено наявність дефіциту вітаміну D у пацієнтів з дефіцитом ГР та зв'язок між сироватковими метаболітами вітаміну D та ІФР-1. На підставі аналізу літератури зроблено припущення, що в осіб, які страждають на соматотропну недостатність, у більшості випадків є гіповітаміноз D, що потрібно враховувати при лікуванні рекомбінантним гормоном росту. Рівні ГР та ІФР-1 швидше стабілізуються при додатковому лікуванні вітаміном D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, ріст, гормон росту, інсуліноподібний фактор росту 1, соматотропна недостатність.

Vitamin D metabolism in children with stunted growth

O.V.Bolshova¹, M.O. Riznychuk², D.A. Kvachenuk¹

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv

²Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Human growth is a complex interaction depending on genetic, environmental, nutritional and hormonal factors. The main hormone involved in growth at each developmental stage is growth hormone (GH) and its mediator, somatomedin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Vitamin D is involved in the processes of bone growth and mineralization by regulating the metabolism of calcium and phosphorus. The article reviewed and analyzed clinical studies that show the relationship between vitamin D and the axis of GH/IGF-1 in the pediatric population. Vitamin D deficiency has been assessed in patients with GH deficiency, and a relationship between serum metabolites of vitamin D and IGF-1 has been identified. Based on the analysis of the literature, it can be assumed that in subjects suffering from somatotrophic insufficiency, in most cases, vitamin D deficiency, which must be taken into account in therapy with recombinant growth hormone. Levels of GH and IGF-1 are more likely to be stabilized by additional treatment with vitamin D.

Автори заявляють об отсутствии конфликта интересов.

Key words: vitamin D, growth, growth hormone, insulin-like growth factor 1, growth hormone deficiency.

Метаболізм вітаміна D у дітей з затримкою росту

Е.В. Большова¹, М.А. Ризничук², Д.А. Кваченюк¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренко НАМН України», г. Киев

²ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці

Рост человека — это сложный механизм, который зависит от генетических, экологических, пищевых и гормональных факторов. Основным гормоном, вовлеченным в рост на каждой стадии развития, является гормон роста (ГР) и его медиатор — инсулиноподобный фактор роста 1 (ІФР-1). Вітамін D участвует в процессах роста и минерализации костей с помощью регуляции метаболизма кальция и фосфора. В статье рассмотрены и проанализированы клинические исследования, в которых показана связь между витамином D и осью ГР/ІФР-1 в педиатрической популяции. Вывявлено наличие дефицита витамина D у пациентов с дефицитом ГР и связь между сывороточными метаболитами витамина D и ІФР-1. На основании анализа литературы сделано предположение, что у лиц с соматотропной недостаточностью в большинстве случаев присутствует гиповитаминоз D, что нужно учитывать при лечении рекомбинантным ГР. Уровни ГР и ІФР-1 быстрее стабилизируются при дополнительном лечении витамином D. Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Ключевые слова: витамин D, рост, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, соматотропная недостаточность.

Метаболізм вітаміну D в організмі людини

Більша частина (80%) вітаміну D (віт. D) синтезується у шкірі під дією ультрафіолетового спектра сонячного випромінювання і близько 20% віт. D надходить в організм із продуктами харчування. У шкірі із 7-дегідрохолестерину утворюється вітамін D₃, який піддається двом ферментативним реакціям гідроксилювання [1].

Перша стадія гідроксилювання відбувається за участю ферменту 25-гідроксилази мітохондрій (CYP27A1) і мікросом (CYP2R1) та перетворення віт. D у його прогормональну

форму — 25(OH)D (синонім: кальцидіол (25-гідроксивітамін D₃, 25(OH)D₃) та ергокальцидол (синонім: 25-гідроксивітамін D₂, 25(OH)D₂).

Кальцидіол та ергокальцидол — це основні форми віт. D, які потрапляють у кровотік та циркулюють там у вигляді комплексу з віт. D-зв'язуючим білком (DBP) / альбуміном, з кров'ю ці сполуки надходять у нирки. У клітинах проксимальних відділів каналців нирок відбувається другий етап гідроксилювання, який каталізується мітохондріальним ферментом сімейства цитохрому P450 —

1- α -гідроксилазою (CYP27B1) з утворенням активних форм віт. D — 1,25(OH)₂D (синонім: кальцій D₃) та ергокальцитріолу (1,25-дигідровітамін D₂) [17].

Утворення активних форм віт. D безпосередньо залежить від рівня віт. D-зв'язуючого білка/альбуміну, які здійснюють транспорт прогормональних форм віт. D до нирок. Концентрації ж, відповідно, віт. D-зв'язуючого білка та альбуміну прямо залежать від функції печінки, де вони синтезуються, надходження амінокислот із кишечника та функції нирок. Тобто при хворобах печінки, ентеропатіях або нефротичному синдромі, які призводять до зниження синтезу білка або сприяють його виведенню, може траплятися також і дефіцит активних форм віт. D при нормальному рівні віт. D [19].

Гідроксилювання віт. D у нирках жорстко контролюється. Активність 1- α -гідроксилази (CYP27B1) і, як наслідок, інтенсивність утворення 1,25(OH)₂D обернено залежать від концентрацій у сироватці крові кальцію та фосфору і регулюються низкою чинників.

Так, рівень експресії CYP27B1 та синтез 1,25(OH)₂D знаходиться під контролем паратиреоїдного гормону (ПТГ) та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Крім того, за типом зворотного зв'язку 1,25(OH)₂D регулює свою власну продукцію, а також секрецію ПТГ в прищитоподібних залозах [19].

Наразі все більша увага приділяється вивченню механізмів взаємодії компонентів системи віт. D-FGF23-Klotho при регуляції обміну фосфору в організмі, а не тільки у кістковому метаболізмі. Це легко пояснити тим, що фосфати беруть участь у багатьох фізіологічних процесах, таких як клітинна сигналізація, енергетичний обмін, синтез нуклеїнових кислот та підтримання кислотно-лужної рівноваги, а найважливіше, вони відіграють важливу роль у формуванні кісток. Фактор росту у фібробластів (FGF23) здійснює контроль ниркової екскреції фосфатів шляхом регулювання активності ниркових натрій-залежних котранспортерів фосфатів NaPi2a та NaPi2c.

Klotho — білок, який експресується переважно у дистальних каналцях нирок і є обов'язковим кофактором для стимуляції рецепторів FGF23. Встановлено, що віт. D має здатність підсилювати синтез остеоцитами та остеобластами фактора росту фібробластів (FGF23), а також утворення в ниркових

каналцях білка Klotho. За наявності Klotho, як корецептора, FGF23 пригнічує синтез NAPI-2a та NAPI-2c. Це призводить до підвищення екскреції фосфатів нирками та зниження їх концентрації у сироватці. Крім того, кальцитріол сприяє збільшенню кишкової абсорбції фосфатів, наслідком чого є підвищення їх рівня у сироватці крові [21].

За типом зворотного зв'язку FGF23, пригнічуючи експресію CYP27B1 та збільшуючи експресію CYP24A1, відповідно знижує інтенсивність синтезу 1,25(OH)₂D та збільшує катаболізм віт. D. Таким чином, FGF23 — це фактор, який протидіє підвищенню активності віт. D.

У зв'язку з цим, надлишок надходження і/або утворення віт. D індукує синтез FGF23, який, у свою чергу, знижує рівень 1,25(OH)₂D.

Крім основного механізму утворення 1,25(OH)₂D у каналцях нирок виявлені й інші джерела його синтезу. Екстраренальне утворення 1,25(OH)₂D можливе в кератиноцитах, макрофагах, клітинах прищитоподібної залози, епітелію слизової кишечника, кісткової тканини, які містять фермент 1-альфа-гідроксилазу (CYP27B1) [19].

З вищевказаних клітин особливу увагу привертають остеобласти, для яких доведена здатність до автономного виробництва 1,25(OH)₂D. Для цього вони володіють усіма необхідними властивостями, маючи крім ферменту 1- α -гідроксилази також мегалін і кубілін, які виконують роль рецепторів для віт. D-зв'язуючого білка [25]. Слід зазначити, що продукція 1,25(OH)₂D остеобластами, на відміну від клітин ниркових каналців, в основному регулюється цитокінами, такими, як фактор некрозу пухлини β , інтерферон γ й інтерлейкін 1 β [33].

1,25(OH)₂D₃ також контролює власну концентрацію у сироватці крові. При підвищенні рівня 1,25(OH)₂D₃ відбувається пригнічення активності 1 α -гідроксилази і підвищення активності 24-гідроксилази, яка призводить до утворення з 25(OH)D метаболіту 24,25(OH)₂D₃, що не володіє біологічною активністю. Синтез 1,25(OH)₂D₃ залежить від рівня ПТГ, кальцію і фосфору крові, фактора росту фібробластів 23 (FGF-23) [8]. Підвищення рівня ПТГ і гіпофосфатемія стимулюють синтез ферменту 1 α -гідроксилази і, відповідно, 1,25(OH)₂D₃, FGF-23 (виробляється остеоцитами і остеобластами), пригнічує синтез 1,25(OH)₂D₃, зменшує експресію ниркових натрій-фосфорних транспортерів і стимулює

перехід у неактивну форму $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Виводиться з організму віт. D через жовч і, частково, через нирки.

Для кількісної оцінки віт. D у крові рекомендується визначати вміст його метаболіту $25(\text{OH})\text{D}$, оскільки його напіврозпад становить 2–3 тижні, напіврозпад $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ становить приблизно 4 години. Крім того, концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у крові у 1000 разів менше порівняно з $25(\text{OH})\text{D}$, вона не відображає запаси віт. D в організмі і не підходить для моніторингу рівня віт. D. Кількісна оцінка $25(\text{OH})\text{D}$ у крові відображає наявність двох основних форм: кальцидіолу – D_3 та ергокальциферолу – D_2 . Визначення $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ має значення в діагностиці спадкової або набутої патології метаболізму $25(\text{OH})\text{D}$ і фосфатів, онкогенної остеомалачії, віт. D-резистентного рахіту, гранулематозних захворювань (саркоїдоз), деяких форм лімфом [12].

Біологічні ефекти віт. D

Ефекти віт. D багатогранні. Регулюючи експресію приблизно 3% геному, віт. D впливає на функції більшості типів клітин. Це зумовлено тим, що рецептори до віт. D (VDR) виявлено у понад 40 тканинах організму людини [42]. Лише деякі клітини, такі як еритроцити, клітини гладеньких м'язів матки, клітини Пуркінє головного мозку, не мають VDR [6]. Цим і зумовлена множинність точок докладання кальцитріолу. За рахунок рецепторного впливу віт. D впливає на біологічні реакції організму через транскрипцію генів (геномний механізм) і швидкі реакції позагеномного генезу.

При взаємодії $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ із рецептором останній змінює свою конфігурацію, проходить через цитоплазматичну мембрану, вибірково зв'язується з регуляторними ділянками відповідних генів, результатом чого є їх експресія з подальшим синтезом специфічних білків (Ca-зв'язуючий білок, остеокальцин, спермін-зв'язуючий білок, орнітинкарбоксилаза, лужна фосфатаза та ін.) [24].

Віт. D є основним регулятором кальцій-фосфорного метаболізму, підтримуючи нормальний рівень цих елементів для адекватного остеогенезу. Кальцитріол підсилює абсорбцію кальцію в тонкій кишці, в нирках стимулює реабсорбцію кальцію і фосфору за рахунок взаємодії зі специфічними VDR, що в сукупності призводить до підвищення вмісту кальцію і фосфору в сироватці до рівня, що забезпечує адекватну мінералізацію остеоїду.

При взаємодії з рецепторами на остеобластах стимулює експресію ліганда рецептора активатора фактора транскрипції каппа-бета (кВ), який, у свою чергу, призводить до взаємодії з рецептором активатора ядерного фактора кВ і перетворення незрілих моноцитів у зрілі остеокласти. При гіпокальціємії віт. D впливає на кістку подібно паратгормону, тобто підсилює резорбцію кісткової тканини та одночасно підвищує всмоктування кальцію з кишечника. При дефіциті віт. D у кишечнику абсорбується лише 10–15% кальцію і 60% фосфору, що надійшов з їжею [21].

Крім цього, отримані докази наявності у віт. D анаболічного ефекту: він стимулює експресію трансформуючого фактора росту β й інсуліноподібного фактора росту 2 (ІФР-2), а також підвищує щільність рецепторів до соматомедину С, що зумовлює проліферацію остеобластів та їх диференціювання. Одночасно відбувається прискорення синтезу колагену I типу та білків кісткового матриксу (остеокальцину і остеопонтину), які необхідні для повноцінної мінералізації скелету та метаболізму кісткової тканини. Поряд з цим синтез мінорного активного метаболіту віт. D – $24,25$ -дигідрокси-кальциферолу – має велике значення для прискорення формування кісткових мозолів при переломах та підвищує щільність кісток. Також кальцитріол – один із ключових ендокринних чинників регуляції утворення ПТГ, який має прямий супресивний вплив на синтез і вивільнення останнього, а також пригнічує його ефекти на кістку. Є дані, що віт. D підвищує рівень матричної РНК кальцитоніну і знижує утворення попередника ПТГ. При значеннях $25(\text{OH})\text{D}$ менше 30 нг/мл достовірно знижується абсорбція кальцію в кишечнику, що супроводжується підвищенням секреції ПТГ. При цьому ПТГ збільшує каналцеву реабсорбцію кальцію і підвищує утворення в нирках кальцитріолу із кальцидіолу, а також стимулює остеобласти, які активують трансформацію преостеокластів в остеокласти, що, в свою чергу, призводить до остеопенії та підвищення ризику переломів. Таким чином, під дією кальцитріолу в кістковій тканині відбуваються два взаємопов'язані процеси. Остеокласти здійснюють резорбцію кістки, забезпечуючи підвищення сироваткового рівня кальцію і фосфору з подальшим утворенням гідроксиапатиту. Водночас при активації остеобластів кальцитріол підсилює синтез остеокальцину, остеопонтину, колагену,

необхідних для мінералізації і формування кістки [4].

VDR виявлені в м'язових поперечно-смугастих і гладких волокнах. Дія гормону, опосередкована даними рецепторами, спрямована на регуляцію процесів росту і диференціювання клітин у м'язових волокнах, а також метаболізму кальцію в м'язовій тканині, контролюючи тим самим акт скорочення і розслаблення м'язів [2].

Доведено, що значення віт. D для організму людини полягає не тільки в його впливі на процеси формування кісткової системи, але й у багатьох позакісткових ефектах холекальциферолу.

Крім геномної, кальцитріол володіє і негеномною дією на мембранні рецептори, які опосередковуються синтезом вторинних месенджерів (цАМФ, інозитолтрифосфат, арахідонова кислота). Рецептори до кальцитріолу виявлені в більшості тканин організму, пояснюючи багатогранну роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у регуляції внутрішньоклітинного метаболізму Ca, росту та диференціації клітин [39].

Позаскелетні ефекти включають регуляцію клітинної проліферації і диференціювання клітин, інгібування ангиогенезу, стимуляцію вироблення інсуліну, інгібування синтезу реніну, стимуляцію утворення макрофагів. Віт. D бере участь у транскрипції близько 200 генів та сприяє експресії понад 1250 генів [24].

Деякі дослідження показали зв'язок між дефіцитом віт. D і такими захворюваннями, як рак [28], підвищений серцево-судинний ризик [37], автоімунні [9], інфекційні [28] або респіраторні захворювання [3,13].

Дефіцит віт. D визначається рівнем у сироватці $25(\text{OH})\text{D}$ нижче 30 нмоль/л (<12 нг/мл), а недостатність віт. D визначається рівнем $25(\text{OH})$ між 30 і 50 нмоль/л (12–20 нг/мл), відповідно до рекомендацій Глобального консенсусу щодо профілактики та регулювання раціонів харчування [21].

Згідно Endocrine Society clinical practice guideline (2011), профілактика дефіциту віт. D може бути досягнута шляхом збільшення сонячного опромінення, вживання продуктів, багатих віт. D, і щоденного прийому вітаміну D₃ в дозі 400 або 600 МО/день залежно від віку дитини (менше або старше 1 року). Що стосується терапії дефіциту віт. D ($25(\text{OH})\text{D}$ <20 нг/дл), рекомендована доза для пацієнтів у віці від 0 до 18 років становить 2000 МО/день протягом 6 тижнів із подальшим

прийомом профілактичної дози [23]. У якості альтернативи, кумулятивна доза віт. D₃ 50000 МО/тиждень може призначатися дітям до 6 років без будь-якого ризику токсичності [36].

Фізіологічні особливості росту

Ріст людини — це складний механізм, який, починаючись внутрішньоутробно, закінчується закриттям зон росту в постпубертатному віці та залежить від багатьох чинників — генетичних, екологічних, харчових і гормональних.

Процес росту можна поділити на чотири основні періоди: пренатальний, період дитинства (неонатальний і малюковий періоди), дитинство (ранній дитячий і дошкільний вік) і пубертатний період.

Внутрішньоутробний період безпосередньо залежить від здоров'я вагітної, способу її життя та функції плаценти і контролюється ІФР-1, ІФР-2 та материнським інсуліном [34]. По мірі дорослішання дитини гормональні фактори набувають усе більшого значення. Крім гормону росту (ГР) починають набувати значення гормони щитоподібної залози. До 2–3 років соматотропний гормон недостатньо активний, пік його активності припадає на період 3–11 років. Надалі відбувається активація вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади та вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, а отже, й підвищення синтезу андрогенів й естрогенів, що призводить до значного збільшення секреції ГР і концентрації ІФР-1 у сироватці [34]. Таким чином, на всіх етапах росту людини ГР більшою чи меншою мірою бере участь у зростанні.

Гормон росту секретується гіпофізом хвилеподібно, із максимумом виділення його у нічний період доби та під час фізичних навантажень. Регуляція секреції ГР здійснюється гіпоталамусом (соматоліберином і соматостатином) [27]. Молекула ГР, потрапляючи до кров'яного русла, зв'язується зі специфічним білком та після вивільнення взаємодіє зі специфічними рецепторами ГР (GHR), які розташовані на поверхні клітин-мішеней.

ІФР-1 (соматомедин-С) є найважливішим посередником дії ГР. ІФР-1 належить до білків сімейства інсуліноподібних факторів росту, виконує різні метаболічні функції, є регулятором клітинної проліферації, диференціації, апоптозу та розвитку організму, має інсуліноподібний метаболічний ефект [8].

Повністю сформований ІФР-1 структурно гомологічний ІФР-2 й інсуліну. В організмі

ІФР-1 виконує мітогенну й метаболічну місцеву дію за паракринним механізмом. Є докази важливої ролі ІФР-1 у регуляції процесів ремоделювання кісткової тканини [34].

Циркулюючий ІФР-1 впливає на ріст і проліферацію тканин і клітин *in vivo* та *in vitro* [8]. ІФР-1 виявлено у багатьох типах клітин, він продукується більшістю тканин організму. Синтез ІФР-1 відбувається в кістках, хрящах, мозку, м'язах й інших тканинах. Хоча його утворення у клітинах печінки та інших клітинах (наприклад, у фібробластах) залежить від таких чинників, як харчування, фізичне навантаження, функції печінки, рівня у крові статевих гормонів й інсуліну. Секреція цього білка переважно регулюється ГР, а через систему зворотного зв'язку ІФР-1 впливає на гіпофіз і пригнічує його секрецію. У крові ІФР-1 знаходиться більш тривалий час порівняно з ГР. Рівень сироваткового ІФР-1 досягає піку в пубертатному періоді і знижується з віком [41].

ІФР-1 відіграє важливу роль у розвитку плода, рості дитини в дитячому і підлітковому віці і гомеостазі тканин дорослих. Крім того, ІФР-1, мабуть, володіє атеропротекторним, інсуліноподібним та нейропротекторним ефектами (у високих концентраціях), регулює кістковий метаболізм і регенерацію м'язів.

Однак під дією ГР ІФР-1 продукується також і хрящовими клітинами ростових пластинок довгих трубчастих кісток та діє локально [10]. Вважають, що для росту більш важливий ІФР-1, який продукується паракринним шляхом у кістках, ніж печінковий [30].

ІФР-1 — це основний медіатор дії ГР, особливо при лінійному рості. Він циркулює у крові у зв'язаному з інсуліноподібним фактором росту стані за допомогою зв'язуючого білка-3 (ІФР-ЗБ-3) та, зв'язуючись зі специфічними рецепторами, виконує свої системні функції. Зв'язок із ІФР-ЗБ-3 забезпечує більшу стійкість у кровотоку і, отже, тривалішу взаємодію з клітинами-мішенями. Гормон росту і ІФР-1 стимулюють ріст тканин інтегрованим чином. Гормон росту сприяє проліферації і диференціації прехондрцитів й остеобластів, у той час як ІФР-1 стимулює клітини на більш пізній стадії дозрівання, знижує апоптоз остеобластів і сприяє остеобластогенезу [31].

Крім того, ГР впливає на метаболізм ліпідів та глюкози. Гормон росту діє як контрінсулярний гормон, та призводить до ліполізу й окис-

нення ліпідів, пригнічуючи стимульоване інсуліном поглинання глюкози як у м'язах, так і в печінці [38].

Дефіцит ГР — це захворювання, що характеризується зниженням або повною відсутністю вироблення ГР. Причиною цього є вади розвитку або захворювання гіпоталамуса чи гіпофіза. Найбільш поширеною формою захворювання є ідіопатична недостатність ГР, частота якої становить від 1:4000 до 1:10000. Клінічними проявами дефіциту ГР у неонатальному періоді є гіпоглікемія і жовтяниця; після трирічного віку виникає затримка зросту, може виявлятися надлишкова маса або ожиріння. Діагноз ґрунтується на результатах стимуляційних тестів (визначення піку викиду ГР при введенні інсуліну/клонідину/аргініну), визначенні кісткового віку та МРТ гіпофіза [5]. Виявлено, що в пацієнтів, які страждають на дефіцит ГР, порушений метаболізм кісток, це, в свою чергу, також призводить до порушення росту кісток і зменшення їх мінеральної щільності. Терапія препаратами рекомбінантного ГР (рГР) у таких пацієнтів призводить до покращання кісткового обміну [15].

Зв'язок між віт. D, ГР та зростом

Віт. D і вісь ГР/ІФР-1 мають базисне значення для росту скелета людини. Однак взаємодія їх у нормі та при патології вивчена недостатньо. Хеннеман і його колеги вперше припустили про існування взаємозв'язку між віт. D і ГР у 1960 році. При обстеженні пацієнтів із гіпофізарним нанізмом, які отримували замісну терапію ГР, вони виявили збільшення абсорбції кальцію в кишечнику й екскреції кальцію із сечею, а також зниження виділення фосфору із сечею, що відбувається зазвичай при активації віт. D. Запропонований зв'язок коливався залежно від пори року, яка впливає як на обмін віт. D, так і на ГР. Фактично, рівень віт. D вищий у літній період, коли найбільша кількість сонячного світла; і навпаки, нижчий взимку. Аналогічно існує залежність лінійного росту, яка більша в літній період, ніж у зимовий. Ця мінливість, мабуть, тільки частково пояснюється більшою частотою інфекційних процесів, яким піддаються діти в більш холодні місяці [18].

Останніми роками з'явилися роботи, присвячені встановленню взаємодії на біохімічному рівні між віт. D і віссю ГР/ІФР-1 у людей. Згідно з цими дослідженнями, рівень віт. D, ймовірно, впливає на печінкову секрецію ІФР-1 і ІФР-ЗБ-3 й експресію рецепторів

ІФР-1 у різних тканинах [7]. Рівні віт.Д і ГР впливають один на одного прямо пропорційно: з одного боку, підвищення рівня віт.Д підвищує рівень ІФР-1, а з іншого боку, ІФР-1 стимулює підвищення активності ферменту 1α -гідроксилази, який, у свою чергу, регулює ниркове гідроксилювання віт.Д з утворенням активного метаболіту $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ або кальцитріолу. Крім того, сам ГР має пряму стимулюючу дію на вироблення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Гормон росту і ІФР-1 збільшують активність СYP27A1, багатофункціонального ферменту цитохрому P₄₅₀, який серед своїх складних функцій каталізує 25-гідроксилювання віт.Д у клітинах печінки [22].

Можливо, мішенями для віт.Д у печінці є зірчасті клітини, клітини Купфера й ендотеліальні клітини печінкових синусоїд. Згідно з дослідженнями *in vitro*, ці клітини мають найбільшу кількість рецепторів для $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (VDR). Інша структура, багата на VDR, — це гіпофіз. Ймовірно, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ впливає на VDR гіпофізу людини, стимулюючи секрецію ГР й модулюючи експресію деяких генів. Дослідження на мишах показують наявність стимулюючого впливу $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на експресію генів гормону гіпофізу і дозволяють припустити, що той самий метаболіт може взаємодіяти безпосередньо із соматотропними клітинами гіпофізу [40].

Ефект віт.Д і ІФР-1 існує як на системному, так і на локальному рівнях. Нещодавні дослідження показали, що віт.Д, ГР і ІФР-1 впливають на кістки і хрящі, а також на епіфізарні хондроцити. Зокрема дослідження *in vitro* продемонструвало можливу роль віт.Д у підвищенні чутливості клітин ростової пластинки до ГР і ІФР-1; в іншому дослідженні розглядався взаємний вплив між $25(\text{OH})_2\text{D}$ і ІФР-1 на їх специфічні рецептори епіфізарних хондроцитів. Деякі дослідження на мишах із делецією VDR дозволили краще зрозуміти певні наслідки дефіциту віт.Д на ростову пластинку, зокрема виявлено, що зниження кількості $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ викликає зменшення апоптозу гіпертрофічних хондроцитів, кальцифікації хряща, а також кількості та активності хондрокластів/остеоластів. Подібні зміни виявляються при рахіті. Однак у деяких експериментах був виявлений ефект проліферації епіфізарних хондроцитів, викликаний $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ внаслідок локально синтезованого ІФР-1. Пацієнти з дефіцитом віт.Д мають більш низькі рівні IGF-1, і це може частково пояснити зміни в ростовій пластинці у дітей з рахітом [8].

Дослідження, які оцінювали вплив ГР на інші сироваткові маркери функції кістки, на які також впливає віт.Д (рівні Ca^{2+} , P^- , ПТГ), у дорослих дали суперечливі результати. Багато вчених відзначають, що підвищення рівнів $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ або $25(\text{OH})\text{D}$, що викликане підвищенням СТГ, не відповідає збільшенню рівнів ПТГ. Ці дані свідчать про те, що зв'язок між ГР і віт.Д не залежить від рівня ПТГ [11].

Вплив віт.Д на ІФР-1

Віт.Д активує у печінці синтез ІФР-1 та ІФР-3Б-3, які у подальшому надходять у кровотік, шляхом прямої індукції транскрипції відповідних генів та/або посиленням стимуляції ГР. Припускають, що мішенню віт.Д є непаренхімальні печінкові клітини (зірчасті, Купфера, синусоїдальний ендотелій), а не гепатоцити, оскільки вони сильно експресують VDR і реагують на віт.Д *in vitro* [16] та сприяють утворенню в печінці ІФР-1 та ІФР-3Б-3 [43]. В експерименті показано, що коактиватор-3 стероїдних рецепторів (SRC-3) підтримує рівень ІФР-1 у крові шляхом посилення VDR-регульованої експресії ІФР-3Б-3 [29].

Хоча і VDR, і СYP27B1 експресуються у гіпофізі, виявлено, що віт.Д не впливає істотно на секрецію ГР. Встановлено, що пацієнти із вторинним гіперпаратиреозом та дефіцитом віт.Д мають нормальний рівень ГР [35].

Нарешті, можливо, що віт.Д збільшує концентрацію ІФР-1 внаслідок збільшення всмоктування кальцію у кишечнику, оскільки збагачена кальцієм дієта нормалізувала рівень ІФР-1 у мишей та у людини [14].

Вплив ІФР-1 на віт.Д

Вважається, що СYP2R1 є основним ферментом, відповідальним за 25-гідроксилювання віт.Д [22]. Однак інші гідроксилази можуть каталізувати цю реакцію, наприклад СYP27A1. Показано, що ГР та ІФР-1 підвищують ендогенну активність цього ферменту в клітинах гепатобластами людини. Однак цей ефект може бути незначним *in vivo*, оскільки концентрація $25(\text{OH})\text{D}$ не змінюється навіть тоді, коли рівні ГР та ІФР-1 істотно змінюються, наприклад, після початку лікування у пацієнтів із дефіцитом ГР або акромегалією [26].

Навпаки, надійні експериментальні дані, що починаються з 1990-х років, свідчать про те, що ІФР-1 індукує синтез та активність ниркової 1α -гідроксилази [32]. ГР також має такий ефект, але, ймовірно, через локальний та ендокринний ІФР-1. Як ГР, так і ІФР-1 підвищува-

ли вироблення 1,25(OH)₂D культивованими клітинами нирок, але ефект ГР попереджувався шляхом інкубації з антигілом проти ІФР-1. Показово, що ІФР-1 також стимулював синтез 1,25(OH)₂D плацентою, що узгоджується зі значною позитивною кореляцією між ІФР-1 та 1,25(OH)₂D у вагітних. Цей висновок важливий, оскільки це дозволяє зрозуміти модуляцію 1 α -гідроксилювання 25(OH)D, що не перебуває під контролем класичних регуляторів (кальцію, фосфату, ПТГ) під час вагітності [20].

Висновки

Взаємодія між віт. D та ІФР-1 — доволі складний процес та відбувається як на ендокриному, так і на паракриному/автокриному рівнях. Проведені дослідження свідчать про наявність тісного патогенетичного зв'язку між віт. D та вісью гормон росту/ростові фактори; виявлено зв'язок між сироватковими метаболітами віт. D і ІФР-1. На підставі аналізу літератури можна припустити, що в осіб, які страждають на соматотропну недостатність, у більшості випадків є гіповітаміноз D, що потрібно враховувати при лікуванні рекомбінантним ГР. Необхідні подальші поглиблені дослідження для розуміння взаємозв'язку віт. D та порушеннями росту у дитячому віці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Belaya ZhE, Belova Kyu, Bordakova EV, Gilmanov AZh, Gurkina EYu. (2013). Osteoporosis: treatment and prevention. Vitamin D in the therapy of osteoporosis: its role in combination with drugs for the treatment of osteoporosis, extra-skeletal events. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 38: 15 [Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ, Гильманов АЖ, Гуркина ЕЮ. (2013). Остеопороз: лечение и профилактика. Витамин D в терапии остеопороза: егороль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 38: 15].
- Gromova OA, Troshin Yu, Spirichev VB. (2016). Genome-wide view of vitamin D receptor binding sites. *Meditsinskiy Sovet*. 1: 12–21 [Громова ОА, Трошин ИЮ, Спиричев ВБ. (2016). Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D. Медицинский совет. 1: 12–21].
- Komisarenko YI, Kurchenko AI, Antonenko OV. (2014). Features of immunological and metabolic changes in patients with combined endocrine pathology amid insufficient vitamin D3. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 3(59): 22–26 [Комисаренко ЮИ, Курченко АИ, Антоненко ОВ. (2014). Особенности иммунологических та метаболічних змін у пацієнтів із поєднаною ендокриною патологією на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3. Міжнародний ендокринологічний журнал. 3(59): 22–26].
- Maltsev SV, Mansurova GSh. (2014). Vitamin D metabolism and ways of implementation of its basic functions. *Practicheskaya Medicina*. 9: 12–8 [Мальцев СВ, Мансурова ГШ. (2014). Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. Практическая медицина. 9: 12–8].
- Tronko MD, Bolshova EB. (Eds.). (2016). Somatotropic insufficiency. In: *Clinical endocrinology of infancy and adolescence*. Kyiv: TOV Biblioteka. Zdorovia Ukrainy: 9–25 [Тронько МД, Большова ВВ. (редактори). (2016). Соматотропна недостатність. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Київ: ТОВ Бібліотека. Здоров'я України: 9–25].
- Shvarts GyA. (2015). Vitamin D renaissance: molecular biological, physiological and pharmacological aspects. *Meditsinskiy sovet*. 18: 102–110 [Шварц ГЯ. (2015). Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. Медицинский совет. 18: 102–110].
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M et al. (2013). Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 169(6): 767–72. doi:10.1530/EJE-13-0510
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G et al. (2013). Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol*. 79(4): 457–63. doi:10.1111/cen.12268
- Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. (2012). Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 12(2): 127–36. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.007
- Baron J, Savendahl L, De Luca F, Dauber A et al. (2015). Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol*. 11(12): 735–46. doi:10.1038/nrendo.2015.165
- Bianda T, Glatz Y, Bouillon R, Froesch ER, Schmid C. (1998). Effects of short-term insulin-like growth factor-I (IGF-I) or growth hormone (GH) treatment on bone metabolism and on production of 1,25-dihydroxycholecalciferol in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(1): 81–7. doi:10.1210/jcem.83.1.4484
- Bikle D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 94: 26–34.
- Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. (2012). Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol*. 4(2): 137–145. doi:10.4161/derm.20434
- Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN et al. (2009). The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 18: 1333–40.
- Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM, Napoli F et al. (2016). Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 30(6): 705–36. doi:10.1016/j.be-em.2016.11.008
- Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH et al. (2013). A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 153(3): 601–13. doi:10.1016/j.cell.2013.03.028
- Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M et al. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med*. 17: 87. doi:10.1186/s12967-019-1840-4
- Gelander L, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. (1994). Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta Paediatr*. 83(12): 1249–54. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb13006.x
- Goltzman D. (2018). Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*. 149(4): 305–12. doi:10.1007/s00418-018-1648-y

20. Halhali A, Diaz L, Sanchez I, Garabedian M et al. (1999). Effects of IGF-I on 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis by human placenta in culture. *Molecular Human Reproduction*. 5: 771–6.
21. Heaney RP. (2008). Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 3: 1535–41. doi:10.1016/j.beem.2011.05.003
22. Henry HL. (2011). Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4): 531–41. doi:10.1016/j.beem.2011.05.003
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7): 1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
24. Holick MF. (2012). Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin N Am*. 38(1): 141–60. doi:10.1016/j.rdc.2012.03.013
25. Hossein-Nezhad A, Spera A, Holick MF. (2013). Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS ONE*. 8(3): e58725. doi:10.1371/journal.pone.0058725
26. Kamenicky P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S et al. (2012). Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 97: 2124–33.
27. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. (2016). PTH and vitamin D. *Compr Physiol*. 6: 561–601. doi:10.1002/cphy.c140071
28. Krishnan AV, Feldman D. (2011). Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 51(1): 311–36. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611
29. Liao L, Chen X, Wang S, Parlow AF, Xu J. (2008). Steroid receptor coactivator 3 maintains circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) by controlling IGF-binding protein 3 expression. *Molecular and Cellular Biology*. 28: 2460–69.
30. Liu JL, Yakar S, LeRoith D. (2000). Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system. *Proc Soc Exp Biol Med*. 223(4): 344–51. doi:10.1046/j.1525-1373.2000.22349.x
31. Locatelli V, Bianchi VE. (2014). Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis. *Int J Endocrinol*. 2014: 235060. doi:10.1155/2014/235060
32. Lombardi G, Di Somma C, Vuolo L, Guerra E et al. (2010). Role of IGF-I on PTH effects on bone. *J Endocrinol Invest*. 33(7): 22–6.
33. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL et al. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 101(2): 394–415. doi:10.1210/jc.2015-2175
34. Murray PG, Clayton PE. (2013). Endocrine control of growth. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 163(2): 76–85. doi:10.1002/ajmg.c.31357
35. Norman AW. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 88: 491S–9S
36. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. (2009). Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med*. 169(19): 1806–8. doi:10.1001/archinternmed.2009.361
37. Reid IR, Bolland MJ. (2012). Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 98(8): 609–14. doi:10.1136/heartjnl-2011-301356
38. Rothermel J, Reinehr T. (2016). Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 30(6): 757–70. doi:10.1016/j.beem.2016.11.004
39. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J et al. (2015). Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 174(5): 565–76. doi:10.1007/s00431-015-2524-6
40. Seoane S, Perez-Fernandez R. (2006). The vitamin D receptor represses transcription of the pituitary transcription factor Pit-1 gene without involvement of the retinoid X receptor. *Mol Endocrinol*. 20(4): 735–48. doi:10.1210/me.2005-0253
41. Tengjiao C, Schally AV. (2018). Growth hormone-releasing hormone (GHRH) and its agonists inhibit hepatic and tumoral secretion of IGF-1. *Oncotarget*. 9(47): 28745–56.
42. Wierzbicka J, Piotrowska A, Zmijewski MA. (2014). The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol*. 61(4): 679–86.
43. Zimmermann EM, Li L, Hoyt EC, Pucilowska JB et al. (2000). Cell-specific localization of insulin-like growth factor binding protein mRNAs in rat liver. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 278: G447–57.

Відомості про авторів:

Большова Олена Василівна — д.мед.н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <http://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

Ризничук Мар'яна Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <http://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Кваченюк Дмитро Андрійович — лікар, аспірант, відділ дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>

Стаття надійшла до редакції 19.07.2019 р., прийнята до друку 11.11.2019 р.

УДК 001.895:613.95-053.2/6

М.Л. Водолажський^{1,2}, Т.П. Сидоренко^{1,2}, Т.В. Фоміна¹, Т.В. Кошман¹

Теоретичні та практичні аспекти щодо удосконалення інноваційних процесів у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків
²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):58-62; doi 10.15574/SP.2019.103.58

For citation: Vodolazhsky ML, Sidorenko TP, Fomina TV, Koshman TV. (2019). Theoretical and practical aspects of innovative processes improvement in the health of children and adolescents. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 58-62. doi 10.15574/SP.2019.103.58

Мета: узагальнення літературних даних з питань трансферу медичних технологій для удосконалення розвитку інноваційних процесів у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків і підвищення науково-інформаційного забезпечення фахівців.

Матеріали і методи. Вивчалися наукові публікації з питань інноваційних процесів у медицині, результати власних досліджень інформаційних та інноваційних ресурсів, створених за виконанням науково-дослідних та дисертаційних робіт в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків (2001-2018 рр.). Використовувалися методи інформаційної аналітики, бібліометричний, семантичний, соціологічний.

Результати. Проаналізовано проблемні питання розвитку інноваційних процесів у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків, обґрунтовано теоретичні підстави щодо шляхів трансферу наукового результату, втіленого в медичні технології, наведено дані про власний досвід авторів стосовно удосконалення просування нового знання та його впровадження у практичну діяльність фахівців.

Висновки. Проведення запропонованих організаційно-методичних заходів, застосування маркетингових досліджень щодо використання наукових розробок фахівцями галузі охорони здоров'я дітей та підлітків, моніторинг трансферу технологій, підтримка зворотного зв'язку зі споживачами з метою підвищення ефективності впровадження наукового продукту будуть сприяти удосконаленню інноваційних процесів не тільки при медичному забезпеченні дитячого та підліткового населення, але й в медицині в цілому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інноваційні процеси в медицині, трансфер, охорона здоров'я дітей та підлітків.

Theoretical and practical aspects of innovative processes improvement in the health of children and adolescents

ML. Vodolazhsky^{1,2}, T.P. Sidorenko^{1,2}, T.V. Fomina¹, T.V. Koshman¹

¹State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Objective: generalization of literary data on transfer of medical technologies to improve development of innovative processes in the field of health care of children and adolescents and improvement of scientific and information support for professionals.

Materials and methods. Scientific articles on innovative processes in medicine, results of own researches of information and innovative resources, developed by carrying out research and dissertation works in the field of health care of children and adolescents (2001-2018); information analytics, bibliometric, semantic and sociological methods were used.

Results. Problems of innovative processes development in the field of health care of children and adolescents are analysed, theoretical bases on methods of scientific results transfer embodied in medical technologies are substantiated; data on the authors' own experience in improving the advancement of new knowledge and its implementation in the practical activity of specialists are presented.

Conclusion. Proposed organizational and methodological measures, marketing research on the use of scientific developments by specialists in the field of health care of children and adolescents, monitoring of transfer technology, feedback with consumers in order to improve the efficiency of scientific product introduction will help to improve only innovative processes not only for health care of children and adolescents, but also in medicine as a whole.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: innovative processes in medicine, transfer, healthcare for children and adolescents.

Теоретические и практические аспекты по совершенствованию инновационных процессов в области охраны здоровья детей и подростков

М.Л. Водолажский^{1,2}, Т.П. Сидоренко^{1,2}, Т.В. Фомина¹, Т.В. Кошман¹

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

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

Цель: обобщение литературных данных по вопросам трансфера медицинских технологий для совершенствования развития инновационных процессов в области охраны здоровья детей и подростков и повышения научно-информационного обеспечения специалистов.

Материалы и методы. Изучались научные статьи, касающиеся вопросов инновационных процессов в медицине, результаты собственных исследований информационных и инновационных ресурсов, созданных при выполнении научно-исследовательских и диссертационных работ в области охраны здоровья детей и подростков (2001-2018 гг.). Использовались методы информационной аналитики, библиометрические, семантический, социологические.

Результаты. Проанализированы проблемные вопросы развития инновационных процессов в области охраны здоровья детей и подростков, обоснованы теоретические подходы для оптимизации трансфера научного результата, представленного в медицинских технологиях, приведены данные на основе собственного опыта авторов по совершенствованию продвижения нового знания и его внедрения в практическую деятельность специалистов.

Выводы. Осуществление предлагаемых организационно-методических мероприятий, применение маркетинговых исследований для использования научных разработок специалистами охраны здоровья детей и подростков, мониторинг трансфера технологий, поддержка обратной связи с потребителями с целью повышения эффективности внедрения научного продукта будут способствовать совершенствованию инновационных процессов не только в здравоохранении детского и подросткового населения, но и в медицине в целом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инновационные процессы в медицине, трансфер, охрана здоровья детей и подростков.

Вступ

Актуальність обраної теми статті обумовлена удосконаленням медичного забезпечення дітей та підлітків, що має прямий зв'язок з рівнем інноваційного розвитку галузі. Інформаційна ситуація останніх років в Україні характеризується новими якісними перетвореннями: збільшується число періодичних медичних видань; формується єдине інформаційне поле на базі використання інформаційно-комунікаційних технологій; поширюється доступ користувачів до глобальної мережі Інтернет; набувають розвитку ринкові відносини у галузі використання об'єктів інтелектуальної власності. Необхідність своєчасного отримання наукової інформації для використання її у професійній діяльності фахівців галузі охорони здоров'я дітей шкільного віку та підлітків не викликає сумніву.

Мета дослідження: узагальнення літературних даних з питань трансферу медичних технологій для удосконалення розвитку інноваційних процесів у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків і підвищення науково-інформаційного забезпечення фахівців.

Матеріал і методи дослідження

Вивчалися наукові статті з питань інноваційних процесів у медицині, результати власних досліджень інформаційних та інноваційних ресурсів, створених за виконанням науково-дослідних та дисертаційних робіт в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків (2001–2018 рр.). Для аналізу масиву первинних наукових документів використовувались методи інформаційної аналітики, бібліометричний, семантичний, соціологічні.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними літературних джерел, саме розробка конкурентоспроможних технологій (методів профілактики, діагностики та лікування хворих із гострими та хронічними захворюваннями) суттєво перевищує розвиток технологій у багатьох інших галузях економіки. Вирішальним чинником для отримання кінцевого результату користі від сучасних досягнень

медицини для пацієнтів у вигляді поліпшення показників здоров'я є перенесення теоретичних знань і навичок у практичну охорону здоров'я [4,17,18,20,21].

Цей процес називають «дифузією знань у практику», він передбачає обмін, синтез й етично обґрунтоване застосування знань у рамках взаємодії між вченими і лікарями з метою прискорення отримання медико-соціального ефекту. У медицині в цілому, у тому числі в галузі медичного забезпечення дітей та підлітків, дифузія знань націлена на покращення здоров'я населення, підвищення ефективності медичних послуг та удосконалення всієї системи охорони здоров'я. Процес трансферу медичних технологій є основою дифузії знань [6,12,13].

Однією з найважливіших складових діяльності наукових закладів щодо реалізації інноваційної політики держави в галузі охорони здоров'я населення є створення та впровадження і використання нових способів, методів і технологій діагностики, лікування та профілактики найбільш розповсюджених захворювань людини, у т.ч. нових лікарських засобів, медичної техніки та виробів медичного призначення (Концепція розвитку Національної академії наук України на 2014–2023 роки). Проблеми трансформації наукових розробок в об'єкти інноваційної діяльності (інноваційний продукт) та їх освоєння фахівцями є надзвичайно актуальними і в галузі охорони здоров'я дітей шкільного віку та підлітків [5,9–11,14].

У широкому розумінні трансфер медичних технологій, які розроблено за результатами дослідницьких робіт, являє собою їх просування у професійний соціум з використанням усіх наукових комунікацій (публікування у науково-практичних виданнях, презентація результатів дослідження на наукових форумах, навчання лікарів у закладах післядипломної освіти, розміщення інформації на відповідних сайтах в Інтернеті). У менш вузькому розумінні — використання фахівцями у роботі результатів досліджень, які втілені у науково-технічну продукцію (об'єкти інтелектуальної власності, методичні рекомендації, інформацій-

ні листи, комп'ютерні програми та бази даних) і являють собою інноваційний продукт [1–3,7,8,13–17].

Разом с тим залишаються не визначеними питання, які стосуються такого вузького аспекту цієї проблеми, як застосування медичних технологій (результатів наукових досліджень) у практичній діяльності лікарів.

Взагалі процес трансферу нових методів профілактики, діагностики та лікування, організаційних технологій від виробників до споживачів включає декілька основних етапів [1–14, 16–21]:

I етап — розповсюдження інформації про нові медичні технології з використанням наукових комунікацій;

II етап — отримання первинної інформації (знань і технічних навичок) про нові або удосконалені технології діагностики, лікування, реабілітації, диспансерного нагляду за хворими за допомогою наукових комунікацій;

III етап — організація впровадження технологій: складання відповідної угоди між вченими та фахівцями закладів охорони здоров'я, вирішення матеріально-технічних, юридичних, фінансових і кадрових питань із застосуванням технологій;

IV етап — подальша співпраця лікарів та вчених за угодою щодо використання технологій, авторський контроль з урахуванням зауважень користувачів, оцінка медико-соціального ефекту від її впровадження.

На першому та другому етапах споживачі здобувають первинні знання про інновації, а також технічні навички, необхідні для впровадження технології через засоби наукової комунікації (описи патентів, методичні рекомендації, інформаційні листи), навчання на семінарах, курсах підвищення кваліфікації, відвідування наукових заходів.

На організаційному етапі (III) впровадження технології вирішуються юридичні, фінансові питання, створюється організаційна структура за відповідною угодою. Якщо нова технологія може призвести до надання нової медичної послуги, постає питання щодо розробки медичних протоколів, реєстрації нових лікарських засобів або придбання (удосконалення) медичного обладнання.

На етапі підтримки впровадженої технології (IV) проводяться маркетингові дослідження, можливе забезпечення адекватної компенсації за використання технології тощо. Дуже важливо оцінювати ефективність впровадженої

технології за показниками здоров'я пацієнтів, показниками складності виконання для персоналу, фінансовими показниками. У результаті оцінки результатів запровадженого методу, послуги або продукту розробником можуть бути зроблені заходи щодо її подальшого вдосконалення.

Для удосконалення науково-інформаційного забезпечення фахівців галузі охорони здоров'я дітей та підлітків співробітниками ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» протягом тривалого часу проводяться наукометричні дослідження не тільки документальних інформаційних потоків з проблем охорони здоров'я підростаючого покоління, але й питань просування наукового результату у практичну діяльність і використання його фахівцями.

Підсумками цієї науково-дослідницької роботи є кваліметрична оцінка різних складових інформаційних ресурсів, створених за результатами дослідницьких розробок (публікацій, науково-дослідних робіт, об'єктів інтелектуальної власності), визначення тематичної спрямованості наукових пошуків і досліджень, динаміки розвитку, визначення провідних установ та вчених галузі, які роблять вагомий внесок у науку та практику, визначення пріоритетних шляхів та форм передачі наукового продукту від розробника до споживача, проведення маркетингових досліджень серед фахівців практичної охорони здоров'я тощо [3,11–13].

Важливо зазначити, що в ДУ «ІОЗДП НАМН» трансфер нових медичних технологій, які розроблено за результатами наукових пошуків, супроводжується відповідними відносинами між авторами та споживачами, а саме документом «Договір про передачу інноваційної продукції». Це дозволяє здійснювати авторський нагляд за процесом впровадження науково-технічної продукції і надавати аналітичну оцінку інноваційному процесу.

За результатами досліджень співробітників ДУ «ІОЗДП НАМН», які проводились протягом останніх років (2001–2018 рр.), встановлено бар'єри, які негативно впливають на процеси впровадження наукових досягнень та розробок медичної науки у практичну охорону здоров'я. Основними з них є: недосконалість правових відносин між авторами та споживачами наукової продукції; відсутність офіційних документів, які регламентують процес трансферу технологій, нерозвиненість інноваційної

інфраструктури, як загалом у галузі, так і в окремому закладі, брак інформації про нові медичні технології, відсутність мотивації до їх впровадження в учасників інноваційних процесів.

Для удосконалення використання результатів наукових досліджень у практиці та подальшого інноваційного розвитку галузі охорони здоров'я дітей шкільного віку та підлітків нами запропоновано низку наступних організаційно-методичних заходів:

1. Проводити наукометричний і кваліметричний аналіз дослідницьких робіт на етапах їх виконання для створення бази даних інформаційних та інноваційних ресурсів та відбору новацій, які потенційно можуть бути базисом для створення медичних технологій (об'єкти інтелектуальної власності, методичні рекомендації, інформаційні листи, стандарти діагностики та лікування; нововведення, що публікуються в Інформаційному бюлетені НАМН України та в Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я МОЗ України; несекретні завершені медичні технології) з метою презентування та ознайомлення фахівців практичної охорони здоров'я.

2. Здійснювати передачу знань, відомостей та інформації про нові медичні технології, створені за результатами наукової діяльності, фахівцям галузі охорони здоров'я дітей та підлітків за відповідною угодою. Застосовувати різні форми співпраці на договірних засадах для підвищення ефективності використання наукових розробок, авторського спостереження за цим процесом та усунення перешкод.

3. Виконувати дослідження стану та розвитку наукових комунікацій для розповсюдження отриманих результатів дослідницьких робіт і використовувати їх в інноваційних процесах, а саме: публікування у наукових медичних виданнях (журнали, монографії, книги тощо); брати участь у наукових форумах, виставкових заходах; застосовувати різні форми навчального процесу; більш широко використовувати Інтернет для просування наукового результату

у практичну охорону здоров'я; обмінюватися досвідом при спілкуванні з колегами.

4. Проводити маркетингові дослідження та соціологічні експрес-опитування фахівців практичної охорони здоров'я з метою одержання реальної оцінки потреб споживачів у використанні медичної технології та усунення бар'єрів, які перешкоджають її ефективному впровадженню.

5. Використовувати новітні інформаційно-комунікаційні технології для представлення своїх наукових результатів, практичного досвіду та досягнень на сайті установи, а також дистанційного навчання фахівців.

6. Здійснювати презентації про наукові результати дослідницьких робіт для широкого кола медичної громадськості на засіданнях круглих столів, виставках та інших заходах.

7. Популяризувати результати наукових досліджень, особливо медико-соціального значення, у засобах масової інформації (Інтернет, телебачення, радіо, газети).

Висновки

Проведення запропонованих організаційно-методичних заходів, застосування маркетингових досліджень щодо використання наукових розробок фахівців галузі охорони здоров'я дітей та підлітків, моніторинг процесу трансферу технологій, підтримка зворотного зв'язку зі споживачами з метою підвищення ефективності впровадження наукового продукту сприятиме удосконаленню інноваційних процесів у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків та у медицині в цілому.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо перспективними напрямками подальших досліджень, як в галузі медичного наукознавства, так і в соціальній педіатрії, обґрунтування теоретичних засад щодо інноваційних процесів та визначення оптимальних шляхів трансферу нових медичних технологій, створених за результатами дослідницьких робіт, а також розробку методології оцінки їх ефективності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Artamonova NO, Gorban AE, Kulnich GV et al. (2015). Scientometric analysis of means of scientific communication in oncology. *Ukrainian journal of radiology*. 23(1): 68–72 [Артамонова НО, Горбань АЕ, Кулініч ГВ та ін. (2015). Наукометричний аналіз засобів наукових комунікацій в онкології. *Український радіологічний журнал*. 23(1): 68–72] http://nbuv.gov.ua/UJRN/URLZh_2015_23_1_14
2. Bereznyak NV. (2016). Formation of information infrastructure within the national innovation system of Ukraine. *Science and technology information*. 2: 10–16 [Березняк НВ. (2016). Формування інформаційної інфраструктури у складі національної інноваційної системи України. *Науково-технічна інформація*. 2: 10–16].

3. Vodolazhsky ML, Koshman TV, Fomina TV, Sidorenko TP. (2017). Analytical assessment of scientific periodicals publishing results of research on the problems of pediatrics, school and adolescent medicine. *Science and Science of Science*. 3: 97–108 [Водолажський МЛ, Кошман ТВ, Фоміна ТВ. (2017). Інформаційно-аналітична та кваліметрична оцінка періодичних видань, що публікують результати досліджень з проблем педіатрії, шкільної та підліткової медицини. *Наука та наукознавство*. 3: 97–108].
4. Gorban AE, Kochyna ML. (2016). Information system for planning, accounting, monitoring and management of innovation in the ukrainian health care sphere. *Medical informatics and Engineering*. 1: 15–23 [Горбань АЕ, Кочина МЛ. (2016). Інформаційна система планування, обліку, моніторингу та управління інноваційною діяльністю в сфері охорони здоров'я України. *Медична інформатика та інженерія*. 1: 15–23] http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mii_2016_1_5
5. Gorban AE. (2015). Model to improve the management of healthcare innovation sphere in Ukraine. *Actual problems of the modern medicine*. 15; 3(2): 275–281 [Горбань АЕ. (2015). Модель оптимізації управління інноваційною діяльністю в сфері охорони здоров'я України. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 15; 3(2): 275–281] http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_3%282%29_62
6. Gorban AE. (2016). Approaches to the development of automated data acquisition system on innovation in health care of Ukraine. *Actual problems of the modern medicine*. 16(1): 264–272 [Горбань АЕ. (2016). Підходи до розробки автоматизованої системи одержання інформації про інноваційну діяльність в сфері охорони здоров'я України. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 16(1): 264–272] http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2016_16_1_57
7. Danylenko YuA. (2018). Characteristics and classification of innovation and innovation process. *Science and innovation*. 14(3): 15–30 [Даниленко ЮА. (2018). Характеристики та класифікації інновацій та інноваційного процесу. *Наука та інновації*. 14(3): 15–30] doi:10.15407/scin14.03.015
8. Yevtushenko VM, Osadcha AB. (2016). Analysis of publication and patent activity on the results of monitoring the implementation of research and development of budget financing. *Science and technology information*. 2: 3–9 [Євтушенко ВМ, Осадча АБ. (2016). Аналіз публікаційної і патентної активності за результатами моніторингу виконання наукових досліджень і розробок бюджетного фінансування. 2: 3–9].
9. Zakrutko LI. (2016). Dynamics ensure implementation and introduction of the principles of quality improvement scientific production in of health of Ukraine for 3 years. *Clinical & experimental pathology*. 15;2(1): 3–7 [Закрутько ЛІ. (2016). Динаміка забезпечення впровадження та запровадження принципів підвищення якості наукової продукції у сфері охорони здоров'я України за останні 3 роки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 15;2(1): 3–7] http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2016_15_2%281%29_3
10. The Concept of Development of the National Academy of Sciences of Ukraine for 2014–2023 [Концепція розвитку Національної академії наук України на 2014–2023 роки] <http://www.nas.gov.ua/legal-texts/DocPublic/P-131225-187-1.pdf>
11. Korenev MM, Vodolazhskiy ML, Sidorenko TP, Fomina TV, Koshman TV. (2017). Otsinka nekomertsyynoho transferu naukovykh rezul'tativ u haluzi okhorony zdorov'ya ditey ta pidlitkiv: metod. rek. Kharkiv: Diakom: 25 [Коренев ММ, Водолажський МЛ, Сидоренко ТП, Фоміна ТВ, Кошман ТВ. (2017). Оцінка некомерційного трансферу наукових результатів у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків: метод. рек. Харків: Діаком: 25].
12. Korenev MM, Vodolazhskiy ML, Fomina TV, Koshman TV. (2016). Improving the evaluation of the scientific result of the research work. *Science and Science of Science*. 3: 88–96 [Коренев ММ, Водолажський МЛ, Фоміна ТВ, Кошман ТВ. (2016). Удосконалення оцінки наукового результату дослідницької роботи. *Наука та наукознавство*. 3: 88–96].
13. Korenev MM, Vodolazhskiy ML, Sidorenko TP, Fomina TV, Koshman TV. (2017). Current issues concerning transfer of innovative medical technologies in the field of children and adolescents health care. *Perinatology and Pediatric. Ukraine*. 3(71): 70–73 [Коренев ММ, Водолажський МЛ, Фоміна ТВ, Кошман ТВ. (2017). Актуальні питання трансферу інноваційних медичних технологій в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків. *Перинатологія та педіатрія*. 3(71): 70–73] doi:10.15574/PP2017.71.70
14. Muzychenko PF. (2016). Transfer of innovations in medicine and modern methods for calculation of economic efficiency. *Trauma*. 17(1): 59–66 [Музыченко ПФ. (2016). Трансфер інновацій в медицину і сучасні методи розрахунку економічної ефективності. *Оригінальні дослідження*. 17(1): 59–66].
15. Nahornyak HS. (2017). Metodychnyy posibnyk dlya provedennya lektsiynykh zanyat' z dystsypliny Transfer tehnolohiy (dlya studentiv-mahistriv dennoyi formy navchannya napryamu Menedzhment spetsializatsiyi Upravlinnya innovatsiynoyu diyal'nistyu). Ternopil': TNTU: 276 [Нагорняк ГС. (2017). Методичний посібник для проведення лекційних занять з дисципліни Трансфер технологій (для студентів-магістрів денної форми навчання напряму Менеджмент спеціалізації Управління інноваційною діяльністю). Тернопіль: ТНТУ: 276].
16. Rozhkova LV. (2016). Evaluation of the effectiveness of innovative activity of Ukraine in the international context. *Science and technology information*. 3–4(69–70): 5–12 [Рожкова Л. (2016). Оцінка результативності інноваційної діяльності України в міжнародному контексті. *Науково-технічна інформація*. 3–4 (69–70): 5–12].
17. Svintsitskiy AS, Vysotska OI. (2015). Current issues of medical innovative technologies implementation in health care institutions. *Praktykuyuchy likar*. 1: 7–13 [Свінцицький АС, Висоцька ОІ. (2015). Актуальні питання щодо впровадження медичних інноваційних технологій у закладах охорони здоров'я. *Практикуючий лікар*. 1: 7–13] http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLk_2015_1_4
18. Syrabekov SZh, Tulembaev AN. (2015). Features of innovative activity in medicine. *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 3(40): 3–10 [Сырабеков СЖ, Тулембаев АН. (2015). Особенности инновационной деятельности в медицине. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 3(40): 3–10] <https://cyberleninka.ru/article/v/osobennosti-innovatsionnoy-deyatelnosti-v-meditsine>.
19. Totskaya YeG. (2014). Management of innovation in health care. *Abstract dissertation ... Dr. med. sciences. Novosibirsk* [Тоцкая ЕГ. (2014). Управление инновационной деятельностью в здравоохранении. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Новосибирск].
20. Shevchuk VV. (2017). Improving state regulation of innovative development of health care system of Ukraine. *Abstract dissertation ... of the candidate of sciences in public administration*. Mykolayiv [Шевчук ВВ. (2017). Удосконалення державного регулювання інноваційного розвитку системи охорони здоров'я України. Автореф. дис. ... канд. наук з держ. упр. Миколаїв].
21. Yurynets Z, Petruch O. (2018). State regulation directions of ukrainian healthcare sector innovation development. *Investytsiyi: praktyka ta dosvid*. 22: 116–121 [Юринець ЗВ, Петрух ОА. (2018). Напрями державного регулювання інноваційного розвитку сфери охорони здоров'я України. *Інвестиції: практика та досвід*. 22: 116–121] doi:10.32702/2306-6814.2018.22.116

Відомості про авторів:

Водолажський Максим Леонідович — к.мед.н., зав. відділу науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; асистент каф. гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. (0572) 62-31-27.

Сидоренко Тетяна Павлівна — ст.н.с. відділу наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; доц. каф. гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. (0572) 62-31-27.

Фоміна Тетяна Вадимівна — ст.н.с. відділу науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. (0572) 62-31-27.

Кошман Тетяна Володимирівна — н.с. відділу науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А; тел. (0572) 62-31-27.

Стаття надійшла до редакції 07.08.2019 р., прийнята до друку 03.11.2019 р.

УДК 616.98:578.825.13]-07-036.1

О.А. Дралова, О.В. Усачова, Т.М. Пахольчук, О.В. Конакова, Є.А. Сіліна

Інфекційний мононуклеоз: багатогранність проявів. Клінічний випадок важкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дитини раннього віку

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):63-66; doi 10.15574/SP.2019.103.63

For citation: Dralova OA, Usachova OV, Pakholchuk TM, Konakova OV, Silina EA. (2019). Infectious mononucleosis: the multiplicity of manifestations. A clinical case of a severe course of infectious mononucleosis in an infant. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 63-66. doi 10.15574/SP.2019.103.63

Вірусом Епштейн—Барр інфіковано понад 95% населення планети. Поліморфізм клінічних проявів цього захворювання обумовлює труднощі діагностики.

Мета: на клінічному прикладі показати багатогранність проявів інфекційного мононуклеозу у дітей.

Матеріали і методи. Проаналізовано клінічні прояви нетипового важкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дитини раннього віку на етапі стаціонарного лікування.

Результати та висновки. У дитини з нефропатією в анамнезі інфекційний мононуклеоз перебігав у важкій формі зі значною гепатоспленомегалією та виразним набряковим синдромом та за відсутності типових симптомів у вигляді тонзиліту, системної запальної реакції та лімфаденопатії. Це ускладнило діагностику і вимагало проведення додаткових лабораторних досліджень та включення до терапії глюкокортикостероїдів:

Наведений клінічний випадок демонструє поліморфізм клінічних проявів захворювання та труднощі діагностики важких випадків інфекційного мононуклеозу за рахунок виникнення нетипових синдромів — полісерозиту та набрякового синдрому з нівелюванням типових проявів хвороби.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, діти раннього віку, діагностика, полісерозит.

Infectious mononucleosis: the multiplicity of manifestations. A clinical case of a severe course of infectious mononucleosis in an infant

O.A. Dralova, O.V. Usachova, T.M. Pakholchuk, O.V. Konakova, E.A. Silina

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Epstein—Barr virus infected more than 95% of the world's population. Difficulties in diagnosing this disease are caused by polymorphism of clinical manifestations.

Aim: on a clinical case, show the versatility of the manifestations of infectious mononucleosis in children.

Materials and methods. The clinical manifestations of an atypical severe course of infectious mononucleosis in a little child at the stage of hospital's treatment are analyzed.

Results and conclusions. In a child with a nephropathy in anamnesis, infectious mononucleosis proceeded in a severe form with significant edematous syndrome and the absence of typical symptoms in the form of tonsillitis, a systemic inflammatory reaction, and lymphadenopathy. This made diagnosis difficult and required additional laboratory tests and the appointment of glucocorticosteroids in therapy.

The presented clinical case demonstrates the polymorphism of the clinical manifestations of the disease and the complexity of the diagnosis of severe cases of infectious mononucleosis due to the occurrence of atypical syndromes — polyserositis and edematous syndrome with the leveling of typical manifestations of the disease. 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 an institution.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: infectious mononucleosis, infants, diagnosing, polyserosis.

Инфекционный мононуклеоз: многогранность проявлений. Клинический случай тяжелого течения инфекционного мононуклеоза у ребенка раннего возраста

А.А. Дралова, Е.В. Усачева, Т.М. Пахольчук, О.В. Конакова, Е.А. Силина

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Вирусом Эпштейн—Барр инфицировано более 95% населения планеты. Сложности диагностики этого заболевания обусловлены полиморфизмом клинических проявлений.

Цель: на клиническом примере показать многогранность проявлений инфекционного мононуклеоза у детей.

Материалы и методы. Проанализированы клинические проявления нетипичного тяжелого течения инфекционного мононуклеоза у ребенка раннего возраста на этапе стационарного лечения.

Результаты и выводы. У ребенка с нефропатией в анамнезе инфекционный мононуклеоз протекал в тяжелой форме со значительным отеком синдромом и отсутствием типичных симптомов в виде тонзиллита, системной воспалительной реакции и лимфаденопатии. Это затруднило диагностику и требовало проведения дополнительных лабораторных исследований и добавления к терапии глюкокортикостероидов.

Представлений клінічний випадок демонструє поліморфізм клінічних проявів захворювання і складності діагностики тяжелих випадків інфекційного мононуклеозу за рахунок виникнення нетипичних синдромів — полісерозита і отечного синдрому з нивелируванням типичних проявів захворювання.

Дослідження було виконано відповідно до принципів Хельсінкської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Локальним етичним комітетом (ЛЭК) закладу. На проведення досліджень було отримано інформоване згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, діти раннього віку, діагностика, полісерозит.

Вступ

Збудником інфекційного мононуклеозу є вірус Епштейн–Барр — герпесвірус 4-го типу, яким інфіковано понад 95% населення [1]. За даними ВООЗ, щороку у світі цим вірусом інфікується від 16 до 800 осіб на 100 тис. населення [2,6]. Поліморфізм клінічних проявів обумовлює труднощі діагностики цього захворювання та необхідність проведення диференціальної діагностики з великою кількістю нозологій [3]. За даними багатьох науковців, інфекційний мононуклеоз має переважно сприятливий перебіг, проте з'являються поодинокі публікації, в яких описують важкий перебіг, що ускладнюється ураженням серцево-судинної системи, підшлункової залози, печінки тощо [5]. Серед важких проявів частіше реєструється ураження печінки [6,7]. Вітчизняні науковці відзначають також вплив герпесвірусної інфекції на нирки, а саме на розвиток гломерулонефриту [4]. Серед рідкісних ускладнень Епштейн–Барр вірусної інфекції виділяють міокардит, інтерстиціальний нефрит, міозит, мезентеріальний аденіт [1].

Повсюдне поширення, поліморфізм клінічних проявів, імовірність важкого перебігу та розвитку ускладнень обумовлюють актуальність вивчення інфекційного мононуклеозу, що викликаний Епштейн–Барр вірусом.

Мета роботи: на клінічному прикладі показати багатогранність проявів інфекційного мононуклеозу у дітей.

З метою ілюстрації складності діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей та можливих важких уражень органів та систем при цьому захворюванні наводимо клінічний випадок.

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано клінічні прояви нетипового важкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дитини раннього віку на етапі стаціонарного лікування.

Дитина Ш., 2015 р.н., була госпіталізована у КУ «ОІКЛ ЗОР» 21.12.18 р. зі скаргами на збільшення розмірів живота, млявість, одут-

лість обличчя, закладеність носа. З анамнезу хвороби відомо, що дитина захворіла гостро 15.12.18 р., коли з'явилися скарги на кашель та нежить, температура тіла не підвищувалась, з 16.12.18 р. підвищилась температура тіла до 38°C. З 17.12.18 р. мати дитини відмітила посилення нежитю та появу одутлості обличчя. Мати звернулася до лікаря-отоларинголога, який встановив діагноз: «Гострий риніт» та призначив для лікування флемоксин. З 18.12.18 р. мати почала відмічати збільшення розмірів живота, розміри якого надалі поступово збільшувалися на тлі нормотермії. 20.12.18 р. мати з дитиною звернулася до лікаря-педіатра, який дав направлення на госпіталізацію у дитячу міську клінічну багатопрофільну лікарню №5 м. Запоріжжя (ДМКБЛ №5). Після огляду хворий був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії та реанімації. Стан дитини був розцінений як важкий, за рахунок набрякового синдрому та гепатоспленомегалії. Шкіра була блідо-рожевого кольору, набряк верхніх та нижніх кінцівок, припухлість колінних суглобів, шкіра над суглобами не змінена. Периферичні лімфатичні вузли — шийні, пахові та пахові — до 1 см, безболісні, не спаяні з навколишніми тканинами. М'язовий тонус не змінений. На слизовій оболонці рота — енантема. Дихання спонтанне, компенсоване. Грудна клітка підбгана збільшеним животом. При аускультатії легень — жорстке дихання, яке рівномірно проводилося з обох сторін; у нижніх відділах по задній поверхні легень — ослаблене. Гемодинаміка компенсована. Тони серця приглушені. Серцевий ритм правильний. Живіт різко збільшений в об'ємі, доступний пальпації. Печінка виступала на 8 см нижче краю правої реберної дуги, селезінка — на 5 см нижче краю лівої реберної дуги. Сеча та випорожнення, зі слів матері, без патологічних змін.

Дитина була обстежена: у загальному аналізі крові (ЗАК) Hb 117 г/л, ер. — $4,4 \times 10^{12}/л$, гематокрит 0,35%, тр. — $250 \times 10^9/л$, Le — $7,3 \times 10^9/л$, ШОЕ — 35 мм/г, е. — 7%, п/я — 13%, с/я — 10%, л. — 37%, атипові мононуклеа-

ри – 27%. У біохімічному аналізі крові: глюкоза – 5,9 ммоль/л, загальний білок – 54 г/л, натрій – 138 ммоль/л, калій – 3,9 ммоль/л, хлор – 10^4 ммоль/л, креатинін – 57 мкмоль/л, сечовина – 2,3 ммоль/л, АлАт – 0,54 ммоль/л/год, АсАт – 0,8 ммоль/л/год.

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

Консультація дитячого оториноларинголога – «Гострий фарингіт, аденоїдит». При ультразвуковому дослідженні гепатобіліарної системи (УЗД ГБС): гепатоспленомегалія, дифузні зміни печінки, селезінки, випіт у плевральній порожнині, випіт у малому тазу. Після консультації дитячого інфекціоніста був встановлений діагноз: «Інфекційний мононуклеоз, типова форма на тлі кардіопатії, асцити, паракостального плевриту з обох боків». Пацієнт був переведений у КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради» (КУ «ОІКЛ ЗОР»). У приймальному відділенні був оглянутий спільно з дитячим реаніматологом. Стан дитини розцінений як важкий, за рахунок інтоксикації, виразної гепатоспленомегалії. Температура тіла 36,3°C. Шкірні покриви бліді, венозна сітка на шкірі живота, набряки стоп, щиколоток. Губи бліді, одутлість лиця. Периферичні лімфатичні вузли: до 1,0 см підщелепні, шийні до 0,5 см, пахвові – 0,3 см. Слизова ротової порожнини – помірна розлита гіперемія, мигдалики збільшені до 2 ст., чисті. При аускультативній – жорстке дихання, хрипів немає; глухі та ритмічні тони серця, систолічний шум у всіх аускультативних точках. При перкусії межі серця: права – на 1 см назовні від правої парастернальної лінії, ліва – на 1 см назовні від лівої серединно-ключичної лінії, верхня – друге міжребір'я. Живіт при пальпації м'який, безболісний, збільшений у розмірах, печінка виступає на 5–6 см нижче краю правої реберної дуги, селезінка – на 4 см нижче краю лівої реберної дуги. Діурез та випорожнення без патологічних змін. Встановлений попередній діагноз: «Інфекційний мононуклеоз? тяжкий перебіг. Полісерозит».

З анамнезу життя стало відомо, що у травні 2018 р. дитина лікувалася з приводу гострого гломерулонефриту, нефротичного синдрому, у червні, липні 2018 р. також отримувала ліку-

вання у ДМКБЛ №5 м. Запоріжжя з приводу токсичного нефриту (мікропротеїнурія) без порушення функції нирок.

У КУ «ОІКЛ ЗОР» дитина була обстежена: у ЗАК (21.12.18 р.) Нв – 89 г/л, ер. – $3,38 \times 10^{12}$ /л, КП – 0,83%, тр. – 280×10^9 /л, Le – $8,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 60 мм/г, е. – 2%, п/я – 5%, с/я – 35%, л. – 50%, м. – 5%, плазматичні клітини – 4:100, атипові мононуклеари – 3%. Загальний аналіз сечі (ЗАС) від 21.12.18 р. – сеча жовтого кольору, прозора, питома вага 1022, реакція лужна, білок – 0,033 г/л, глюкоза не виявлена, ер. – 0–1 у п/з, лейкоцити – 2–3 у п/з, еп. – 3–4 у п/з, фосфати 1+, трипельфосфати +, бактерії +. Сеча за Нечипоренком (23.12.18): білок – 0,033 г/л, лейкоцити – 12500 у п/з, еритроцити – 500 у п/з. Біохімічний аналіз крові (21.12.18 р.): загальний білірубін – 10,0 мкмоль/л, прякий – 2,0 мкмоль/л, тимолова проба – 3,1 од, АлАт – 10,8 од/л, загальний білок – 37 г/л, сечовина – 2,2 ммоль/л, креатинін – 42 мкмоль/л, натрій – 138,4 ммоль/л, калій – 3,98 ммоль/л, глюкоза крові – 6,6 ммоль/л, СРБ – негат. Рентгенографія органів грудної порожнини (22.12.18 р.) – картина обструктивного бронхіту.

Виходячи з анамнезу життя, наявного полісерозиту та загального набрякового синдрому, значного прискорення ШОЕ та виразних змін у сечі, в плані диференціальної діагностики було виключено захворювання крові та дебют системного захворювання сполучної тканини. Було призначено додаткове обстеження.

У динаміці спостереження: у ЗАК від 23.12.18 р. привертали увагу наступні зміни: ШОЕ – 45 мм/г, лімфоцити – 55%, с/я нейтрофіли – 40%; від 24.12.18 р. – лейкоцити – $10,3 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 37 мм/г, лімфоцити – 58%; від 26.12.18 р.: лейкоцити – $12,6 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 35 мм/г, лімфоцити – 52%; від 27.12.18 р.: лейкоцити – $18,6 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 37 мм/г, мієлоцити – 2%, лімфоцити – 54%; від 28.12.18 р.: Нв – 104 г/л, ер. – $3,7 \times 10^{12}$ /л, КП – 0,83%, лейкоцити – $9,3 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 55 мм/г.

Протеїнограма (26.12.18 р.): загальний білок – 56 г/л, альбуміни – 33 г/л, глобуліни: α_1 – 5%, α_2 – 26%, γ – 22%, β – 14%, А/Г коефіцієнт – 0,49%. Коагулограма (23.12.18 р.): протромбіновий індекс – 143%, АКТ – 93%, вільний гепарин – 0,06, фібриноген – 3,53 г/л, фібриноген Б ++, МНО – 0,77. Кров на маркери вірусних гепатитів В та С (26.12.18 р.): HbsAg, Anti-HCV Ig сум. – результат негативний. Консультація дитячого хірурга 21.12.18 р. –

явища полісерозиту на тлі інфекційного мононуклеозу.

ІФА (24.12.18 р.) сироватки крові — виявлений IgM до капсидного антигену ВЕБ. Обстеження крові методом ПЛР (24.12.18 р.) — виявлена ДНК ВЕБ. Кров методом ІФА та ПЛР (24.12.18 р.) негативна відносно ЦМВ.

На підставі отриманих даних та в динаміці спостереження було виключено і захворювання крові, і дебют системного запального захворювання сполучної тканини. Остаточний діагноз: «Інфекційний мононуклеоз (ВЕБ+), тяжкий перебіг, ускладнений набряковим синдромом із полісерозитом».

Дитина отримувала лікування: глюкокортикостероїди (преднізолон) у дозі 3 мг/кг, з подальшим зниженням дози, спіроналактон 25 мг по 1/2 таб. 2 рази на день, азитроміцин 180 мг/добу, фуросемід одноразово 0,5 мл.

При динамічному спостереженні дитини в стаціонарі 21.12.18 р. мало місце зниження рівня загального білка до 37 г/л. За час перебування дитини в стаціонарі (7 днів) зберігалися незначне збільшення периферичних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія (без динамі-

ки), проте поступово зменшилися набряки кінцівок та об'єм живота. 28.12.18 р. мати категорично наполягає на виписці дитини із стаціонару, і дитина була виписана у стані середньої важкості.

Отже, у дитини з наявною нефропатією в анамнезі інфекційний мононуклеоз перебігав у важкій формі зі значною гепатоспленомегалією, виразним набряковим синдромом і за відсутності типових симптомів у вигляді тонзиліту, системної запальної реакції та лімфаденопатії. Це ускладнило діагностику і вимагало проведення додаткових лабораторних досліджень та включення до терапії глюкокортикостероїдів.

Висновки

Наведений клінічний випадок демонструє труднощі клінічної діагностики важких випадків інфекційного мононуклеозу за рахунок виникнення нетипових синдромів — полісерозиту та набрякового синдрому із нівелюванням типових проявів хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Volokha AP. (2015). Epstein-Barr viral infection in children. *Sovremennaya pediatriya*. 4(68): 103–110 [Волоха АП. (2015). Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей. *Современная педиатрия*. 4(68): 103–110]. doi 10.15574/SP.2015.68.103
- Golubovskaya OA (red.), Andrejchin MA, Shkurba AV. (2014). *Infectious diseases*. Kiev: 783 [Голубовская ОА (ред.), Андрейчин МА, Шкурба АВ. (2014). *Инфекционные болезни*. Киев: 783].
- Ivanova LA, Garas MN, Andrijchuk TR. (2016). Clinico-sonographic indicators as diagnostic criteria for infectious mononucleosis in children. *Aktualnaya infektologiya*. 2(11): 160–165 [Иванова ЛА, Гарас МН, Андрийчук ТР. (2016). Клініко-сонографічні показники як діагностичні критерії інфекційного мононуклеозу в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2(11): 160–165].
- Kruglikov VT, Bagdasarova IV, Kruglikova IV ta in. (2015). Herpes virus infection and glomerulonephritis in children. *Ukrayinskij zhurnal nefrologiyi ta dializu*. 2(46): 61–67 [Кругліков ВТ, Багдасарова ІВ, Круглікова ІВ та ін. (2015). Герпесвірусна інфекція і гломерулонефрит у дітей. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2(46): 61–67]
- Kharchenko YuP, Zaretskaia AV, Hudz VA, Slobodnichenko LM, Tselukh VA. (2017). The influence of etiological polymorphism on clinical manifestations and treatment of infectious mononucleosis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 3(83): 68–74 [Харченко ЮП, Зарецька АВ, Гудзь ВА и др. (2017). Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*. 3(83): 68–74]. doi 10.15574/SP.2017.83.68
- Harchenko YuP, Zareckaya AV, Yurchenko IV i dr. (2018). Features of the clinical manifestations of infectious mononucleosis mixed etiology in a child 3 years of age. *Aktualna infektologiya*. 6;1: 48–51 [Харченко ЮП, Зарецька АВ, Юрченко ІВ и др. (2018). Особенности клинических проявлений инфекционного мононуклеоза микст-этиологии у ребенка 3 лет жизни. *Актуальна інфектологія*. 6;1: 48–51].
- Simre K, Uibo O, Peet A. et al. (2019, Sep). Early life exposure to common virus infections did not differ between coeliac disease patients and controls. *Acta Paediatr*. 108(9):1709–171. doi: 10.1111/apa.14791.

Відомості про авторів:

Дралова Олександра Анатоліївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. ORCID ID: 0000-0003-2137-1495
Усачова Олена Віталіївна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. ORCID ID: 0000-0003-0250-1223
Конакова Ольга Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Сіліна Єлизавета Андріївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Пахольчук Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
 Стаття надійшла до редакції 07.08.2019 р., прийнята до друку 03.11.2019 р.

УДК 616.23-002-007.272-053.2-079.4/-08

Н.В. Банадыга

Диференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):67-72; doi 10.15574/SP.2019.103.67

For citation: Banadyha NV. (2019). Differential diagnostics and treatment tactics of pediatrician at repeated episodes of broncho-obstructive syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 67-72. doi 10.15574/SP.2019.103.67

У статті розглянуто проблему бронхообструктивного синдрому у дітей з позиції поширеності, складності диференційної діагностики у випадку повторних епізодів. Бронхообструктивний синдром може супроводжувати велику кількість проблем (верхніх відділів травного тракту, серцево-судинну, спадкову і природжену бронхолегеневу патологію тощо), що вимагає клінічного трактування кожного окремого випадку.

Особлива увага приділена легенеvim та позалегеневим причинам бронхообструктивного синдрому. Зроблено акцент на важливості повноцінного обстеження дитини, ретельного збору анамнезу (хвороби, генетичного, алергологічного), виваженого підходу до вибору необхідних досліджень. Водночас не зменшується вірогідність діагнозу бронхіальної астми, який включає частоту бронхообструктивного синдрому, наявність обтяженого алергологічного і/або генетичного анамнезу, окремі лабораторні показники (еозинофілія та підвищення рівня IgE у крові). Встановлений високий ризик бронхіальної астми у дитини є підставою до застосування пробної протизапальної терапії із використанням антилейкотриєнових препаратів та скерування на консультацію до лікаря-алерголога.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром, повторні епізоди, діти, диференційна діагностика, бронхіальна астма.

Differential diagnostics and treatment tactics of pediatrician at repeated episodes of broncho-obstructive syndrome

N.V. Banadyha

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine

The article presents the problem of bronchial obstructive syndrome in children due to the prevalence, complexity of differential diagnosis in the case of recurrent episodes. Given that bronchial obstructive syndrome may be present with a wide range of problems (upper digestive tract, cardiovascular, hereditary and congenital bronchopulmonary pathology, etc.), this differentiates the need for a clinical interpretation of each situation in particular.

Particular attention is paid to the importance of a full examination of the child, detailed anamnesis (disease, genetic, allergic), careful choice of the volume of necessary examinations. It does not decrease the relevance of a probable diagnosis of bronchial asthma based on taking into account the frequency of bronchial obstructive syndrome, burdensome allergic and/or genetic history, individual laboratory parameters (eosinophilia, elevated Ig E levels in the blood). High risk of bronchial asthma in a child is the basis for the trial anti-inflammatory therapy using antileukotriene drugs, obvious referral of the patient to the allergist. No conflict of interest was declared by the author.

Key words: broncho-obstructive syndrome, recurrent episodes, children, differential diagnostics, bronchial asthma.

Дифференциальная диагностика и лечебная тактика педиатра в случае повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома

Н.В. Банадыга

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

В статье рассмотрена проблема бронхообструктивного синдрома у детей с позиции распространенности, трудностей дифференциальной диагностики в случае повторных эпизодов. Бронхообструктивный синдром может сопровождать большое количество проблем (верхних отделов пищеварительного канала, сердечно-сосудистую, наследственную и врожденную бронхолегочную патологию и др.), что диктует необходимость клинической трактовки каждого отдельного случая.

Особое внимание обращено на легочные и внелегочные причины бронхообструктивного синдрома. Сделан акцент на важности полноценного обследования ребенка, тщательного сбора анамнеза (болезни, генетического, алергологического), взвешенного подхода к выбору необходимых исследований. В то же время не уменьшается вероятность диагноза бронхиальной астмы, который включает частоту бронхообструктивного синдрома, наличие обтяженного алергологического и/или генетического анамнеза, отдельные лабораторные показатели (еозинофилия и повышение уровня IgE в крови). Установленный высокий риск бронхиальной астмы у ребенка является основанием к применению пробной противовоспалительной терапии с использованием антилейкотриеновых препаратов и направлению на консультацию к врачу-аллергологу.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, повторные эпизоды, дети, бронхиальная астма, дифференциальная диагностика.

Вступ

Бронхообструктивний синдром (БОС) у практиці педіатра став «звичною» ситуацією. Дійсно, він часто спостерігається у дітей перших років життя, здебільшого на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), частота яких теж дуже варіабельна і залежить від групи факторів [2,5,6]. Безумовно, що коли БОС виникає декілька разів, то вже і в батьків, і в лікаря виникають запитання

щодо його походження. Дитячий лікар за таких обставин має ретельно оцінити дані анамнезу життя, у тому числі алергологічний, спадковий, щоб визначитись щодо обсягу наступних досліджень. Загалом рецидивний БОС (або wheezing) спостерігається у 29,3% дітей [4,7]. За даними вітчизняної статистики, у 56% дітей після першого БОС виникають повторні напади [1]. У 54% випадків повторні напади БОС зникають після 4-річного віку, а у 37% — ще піз-

Таблиця 1

Причини шумного дихання

Симптом \ Патологія	Стенозуючий ларингіт	Обструкція верхніх дихальних шляхів, вроджений стридор	Аспірація їжі	Внутрішньогруднинне утворення
Задишка	інспіраторна	інспіраторна	експіраторна	експіраторна
Початок	гострий	поступовий	поступовий	поступовий
Порушення ковтання	немає	може утруднюватись	поперхування, витікання їжі через ніс	інколи утруднене
Дихання при зміні положення	без змін	покрещується у вертикальному положенні, стридор зникає увісні	не змінюється	змінюється в різних положеннях
Діагностична тактика	огляд ЛОР-лікаря	огляд ЛОР-лікаря	проба на рефлюкс	рентгенографія, комп'ютерна томографія

ніше. Результати європейських досліджень теж звертають увагу на те, що приблизно у 50% дітей першого року життя був, принаймні, один епізод БОС [2,8]; при цьому він зустрічається переважно у перші 5–6 років життя. Однак при виникненні вже першого епізоду БОС слід встановити його причину, що визначить склад і обсяг терапії.

Клінічна картина БОС представлена: задишкою експіраторного характеру, участю допоміжної мускулатури в акті дихання, «свистячим» або шумним диханням, ядухою, сухим (або малопродуктивним вологим) нападаподібним кашлем, патологічними фізикальними даними (коробковий перкуторний звук, жорстке дихання з подовженим видихом, сухі свистячі хрипи) дифузного характеру. Отож, наявне шумне на відстані дихання потребує диференціації (табл. 1).

Окрім того, лікар пам'ятає про те, що БОС може бути одним із частих проявів різної за походженням патології. Найчастіше — це хвороби органів дихання (гострий обструктивний бронхіт, бронхіоліт, бронхіальна астма (БА), кашлюк тощо). Однак БОС може маніфестувати патологія серцево-судинної (вроджені вади серця із гіпертензією в малому колі кровообігу, аномалії судин, вроджені кардити, кардіоміопатії), нервової (пологова травма, ДЦП, міопатії), травної (гастроєзофагеальний рефлюкс, діафрагмальна кила, трахеостравохідні норичі, вади розвитку травного каналу) систем; грудної клітки (пухлини, лімфогранулематоз; травми; туберкульоз внутрішньогруднинних лімфатичних вузлів); спадкові захворювання (муковісцидоз, мукополісахаридози, дефіцит α 1-антитрипсину, синдром Картагенера) (табл. 2).

Беручи до уваги не лише частоту, але й тривалість перебігу БОС, педіатр визначається

щодо тактики ведення пацієнта, у тому числі потреби огляду вузьким спеціалістом. Гострий перебіг БОС (до 10 днів) виникає внаслідок набряку слизової оболонки бронхів, гіперсекреції слизу та бронхоспазму, котрі загалом добре знімаються інгаляційними бронхолітичними засобами. При затяжному перебігу БОС (понад 10 днів) розвивається гіперплазія слизової оболонки. У випадку рецидивного БОС або хронічного запалення виникає ремоделювання бронхів, в основі якої лежить формування фіброзу та склерозування (притаманне БА та бронхолегеневій дисплазії).

Із позицій клінічного досвіду зрозумілим є те, що БОС частіше спостерігається у пацієнтів раннього віку. Це обумовлено морфофункціональними особливостями органів дихання: відносно вузький просвіт дихальних шляхів, недостатня еластичність легень, недостатня ригідність грудної клітки, м'якість хрящів бронхів, багата васкуляризація слизової (легко виникає набряк), гіперсекреція в'язкого секрету, слабкість гладких м'язів бронхів. Водночас саме в цьому віці існують труднощі встановленням причини БОС. Тому насамперед потрібно визначитись із походженням БОС — інфекційне чи алергічне (табл. 3).

Зважаючи на високу поширеність інфекційного БОС, слід пригадати, що найбільш вагомими є збудники ГРВІ [3,8]. Вони викликають ушкодження епітелію дихальних шляхів, що сприяє проникненню інших вірусів, алергенів, іритантів, токсинів, патогенів. Саме представники групи ГРВІ обумовлюють дисфункцію нервової регуляції тонуусу бронхіальної мускулатури на користь ваготонії. Віруси потенціюють підвищену холінергічну активність нервових волокон, обумовлюють гіперреактивність дихальних шляхів в умовах підвищеного викиду опасистими клітинами гістаміну. Серед етіологічних

Таблиця 2

Типові прояви БОС при різній патології у дітей

Патологія	Типові прояви
Рекурентні РВІ	Переважає кашель, виділення з носових ходів, утруднене носове дихання <10 днів, свистяче дихання, зазвичай легкого ступеня, немає симптомів між епізодами інфекції
Гострий бронхіоліт	Зустрічається у дітей віком до 2 років, має важкий перебіг у пацієнтів, що народилися недоношеними і з бронхолегеневою дисплазією, зазвичай розвивається на 2–5-й день гострої інфекції верхніх дихальних шляхів. Характеризується зростаючими впродовж 3–4 днів кашлем, задишкою експіраторного типу, тахіпноє 50–70 за 1 хв. Дрібнопухирчастими хрипами і/або крепітацією у легенях з обох боків, нерідко також виявляють сухі свистячі хрипи. Ефект від бронхоспазмолітичної терапії у більшості дітей відсутній
Гастроєзофагеальний рефлюкс	Рецидивні бронхіти, кашель, недостатній ефект від протиастичної терапії. Може спостерігатися блювання, що легко виникає, печія, особливо після прийому великого об'єму їжі
Аспірація стороннього тіла	Епізод грубого сильного кашлю під час їжі або гри в анамнезі, сегментарні пневмонії, одностороння емфізема
Трахеостравохідна норича, дисфагія	Рецидивні бронхіти, затяжні пневмонії і кашель, поперхування під час їжі або пиття, поява або збільшення кількості хрипів у легенях після їжі або пиття
Вроджені вади серця	Серцевий шум; ціаноз під час їжі; повільний приріст маси тіла; тахікардія; тахіпноє або гепатомегалія; недостатня ефективність протиастичної терапії
Трахеомалія або бронхомалія	Шумне дихання під час плачу, їжі або гострої респіраторної інфекції, грубий кашель, втягнення піддатливих місць грудної клітки на вдиху або видиху; симптоми часто відзначаються з народження; недостатня ефективність протиастичної терапії
Муковісцидоз (кістозний фіброз)	Кашель практично з народження; рецидивні респіраторні інфекції; повторні пневмонії з БОС; поганий приріст маси тіла внаслідок мальабсорбції; рясні, рідкі, жирні випорожнення
Первинна ціліарна дискінезія	Кашель і, як правило, неважкі рецидивні респіраторні інфекції: хронічні отити, гнійне виділення з носових ходів; недостатня ефективність протиастичної терапії; дзеркальне розташування внутрішніх органів (situss viscerus inversus) приблизно у 50% дітей із цим захворюванням
Бронхоектази іншої етіології	Кашель з гнійним або слизово-гнійним мокротинням; недостатня ефективність протиастичної терапії; бронхоектази (за даними КТ легень)
Туберкульоз	Постійне шумне дихання і кашель; лихоманка, яка не піддається лікуванню звичайними антибіотиками; збільшення лімфовузлів; недостатня відповідь на терапію бронхолітиками або інгаляційними глюкокортикостероїдами; контакт з хворим на туберкульоз
Судинне кільце	Часте або постійне шумне дихання, кашель з «металевим» відтінком, дисфагія
Саркоїдоз	Неспецифічні загальні симптоми: субфебрильна температура, слабкість, втрата маси тіла, нічна пітливість, також можливі артралгії. При залученні легеневої тканини і значному збільшенні внутрішньогрудних лімфовузлів — кашель, задишка, болі у грудній клітці. Діагностика на підставі оцінки клінічної картини і результатів гістологічного дослідження біоптату лімфовузла (неказеозні гранульоми)
Об'ємні утворення у грудній клітці (збільшені лімфовузли, тимус, пухлина)	Кашель, відсутність ефекту від протиастичної терапії, характерні зміни на рентгенограмі і/або КТ органів грудної клітки
Алергічний бронхолегеневий аспергілез	Субфебрилітет, продуктивний кашель з мокротинням коричневого кольору, іноді — кровохаркання, біль у грудях, свистячі хрипи, центрально розташовані циліндричні бронхоектази. Зустрічається найчастіше у дітей з муковісцидозом та БА. Визначаються високий рівень загального IgE, значне підвищення специфічних IgE і IgG до <i>Aspergillus fumigatus</i> , можливе шкірне тестування з антигеном <i>Aspergillus fumigatus</i>
Бронхолегенева дисплазія	Частіше — у недоношених дітей; дуже низька маса тіла при народженні; необхідність у тривалій штучній вентиляції легень або кисневій терапії; респіраторні порушення з народження
Анафілаксія	Симптоми анафілаксії; як правило, розвиваються швидко, можуть спостерігатися гіперемія шкіри, ін'єкція склер і/або шкіри, кропив'янка, ангіонабряк, запаморочення, слабкість, серцебиття, болі за грудниною. Інші симптоми (утруднення ковтання, нудота, блювання, абдомінальні болі, діарея), головний біль, нечіткість зору тощо. Респіраторні симптоми зустрічаються у 68% дітей; закладеність носа, риніт, першіння в горлі, кашель, осиплість голосу, свистячі хрипи, задишка, утруднене дихання. Симптоми астми як прояв анафілаксії потребують систематичного підходу до лікування, у тому числі призначення епінефрину на додачу до протиастичної терапії
Первинні імунodefіцити	Рецидивні лихоманки та інфекції (у тому числі нереспіраторні); поганий приріст маси тіла; прояви з боку інших внутрішніх органів
Дисфункція голосових зв'язок	Симптоми (задишка, свистяче дихання, дисфонія, стридор) часто з'являються раптово і швидко зникають. Бронхоспазмолітична терапія неефективна
Психогенний кашель	Гучний кашель, відсутність зв'язку з дією алергену, респіраторною інфекцією або фізичним навантаженням. Можливий зв'язок з негативними психоемоційними факторами. Під час сну симптоми відсутні

Таблиця 3

Диференційні ознаки інфекційного та неінфекційного БОС

Симптом	Інфекційний БОС	Неінфекційний БОС
Початок хвороби	гострий	поступовий, інколи гострий
Інтоксикаційний синдром, у тому числі лихоманка	властивий	не властивий
Скутість грудної клітки	помірна	виразна
Аускультативна картина	ослаблене або жорстке дихання, сухі свистячі та вологі хрипи; зміни постійні	жорстке дихання, подовжений видих, сухі хрипи; зміни лабільні
Гемограма	лейкопенія або лейкоцитоз, нейтрофіліоз; прискорена ШОЕ	кількість лейкоцитів, ШОЕ — у нормі
Проба з бронхолітиком швидкої дії	мало ефективна	має добру ефективність
Адаптація до БОС	достатня адаптація	виразна дихальна недостатність

чинників гострого обструктивного бронхіту у дітей перших років життя переважають риносинцитіальний, віруси парагрипу, риновірус, аденовірус, цитомегаловірус.

Встановлено, що перенесена в перші три роки життя респіраторна вірусна інфекція (респіраторно-синцитіальні віруси, риновіруси та, особливо, їх поєднання), що супроводжувалася свистячим диханням, підвищує ризик розвитку дитячої БА надалі. Окрім того, слід пам'ятати, що діти, народжені від батьків з алергією, за 1–2 місяці до дебюту алергічного захворювання, як правило, перенесли інфекцію верхніх дихальних шляхів. У тих випадках, коли БА дебютує після респіраторної вірусної інфекції, можна виділити такі додаткові сприятливі фактори: паління матері, наявність у неї БА, підвищений рівень загального ІgЕ у сироватці крові. Найвищий ризик розвитку дитячої БА спостерігається при поєднанні атопії із синдромом свистячого дихання внаслідок ГРВІ [3]. Водночас часті та важкі респіраторні вірусні інфекції у дитинстві підвищують ризик розвитку БА і хронічного обструктивного захворювання легень у дорослому віці.

Накопичений чималий досвід про зв'язок БОС із активною мікоплазмозною інфекцією. Хламідієасоційований варіант БОС (*Chl. trachomatis*, *Chl. pneumonia*) зустрічається у дітей першого півріччя життя, супроводжується кашлюкоподібним кашлем, помірним токсикозом, відсутністю виразної задишки, гематологічними змінами (лейкоцитоз, еозинофілія), кон'юнктивітом. При цьому БОС має затяжний перебіг, з тривалими періодами кашлю, субфебрилітетом.

Мікоплазмозна інфекція, як причина БОС, виявляється здебільшого у дітей, старших 10 років. При цьому у хворого нормальна чи субфебрильна температура тіла, не характерний виразний інтоксикаційний синдром,

аускультативно часто визначається асиметрія хрипів. Ідентифікувати збудника можна на підставі проведення полімеразно-ланцюгової реакції або визначення рівня специфічних антитіл. У гострому періоді хвороби на 5–7-у добу визначаються специфічні антитіла класу ІgМ; наприкінці 2–3 тижня — класу ІgG.

У дитячому віці, на відмінну від дорослих, туберкульоз бронхів чи трахеї не є поширеною причиною БОС. Переважно туберкульоз бронхів розглядають як ускладнення інших локальних форм хвороби. Тривалий час клінічно ця форма має малосимптомний характер. Тривогу лікаря викликати може посилення кашлю у дитини, кашель надсадного характеру (кашлюкоподібного), з «металевим» відтінком, інколи біль за грудниною, кровохаркання, задишка. За таких обставин важливими є дані про несприятливе епідеміологічне оточення, відсутність вакцинації (БЦЖ), тривалий інтоксикаційний синдром, полілімфоденопатія. Для верифікації діагнозу необхідні: рентгенографія, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, бронхоскопія з проведенням біопсії.

Різні судинні аномалії, які стискають дихальні шляхи, спричиняють бронхіальну обструкцію і нерідко помилково розцінюються як БА. Астму можуть симулювати туберкульоз, а також гіперплазовані тимус, лімфатичні вузли та пухлини у грудній клітці, задишка нейрогенного і психогенного генезу. Ці псевдоастматичні напади можливі у хворих з невротами і психічними розладами. При дихальному невроті діти скаржаться на відчуття «нестачі повітря», неможливість зробити глибокий вдих. Дихання періодично стає частішим, форсованим, тобто наявні виразні клінічні прояви гіпервентиляційного синдрому. На відміну від БА, у хворих немає обструктивних порушень, наявні фізикальні зміни у легенях, а бронхолітичні препарати неефективні. Дихальні

неврози іноді розвиваються як слідові реакції після раніше перенесених захворювань органів дихання.

Іноді за БА приймають вади розвитку бронхолегеневої системи, зокрема синдром Вільямса—Кемпбелла, основним клінічним проявом якого є експіраторна задишка. Однак, на відміну від пароксизмів ядухи, що притаманна БА, задишка при синдромі Вільямса—Кемпбелла має постійний характер, у хворих швидко формується «легеневе серце», «барабани палички», відсутні прояви атопічних захворювань і реакцій.

У групі спадкових захворювань особливе місце в аспекті БОС рецидивного характеру належить муковісцидозу. При цьому прояви респіраторного синдрому припадають на вік від 2-х місяців до 1 року життя у вигляді БОС чи пневмонії, ускладненої БОС. Генез БОС при муковісцидозі обумовлений наявними дискринією, дискінезією, набряком та гіперплазією слизової оболонки, що спричинили суттєві порушення мукоциліарного кліренсу. Клінічно БОС представлений малопродуктивним кашлюкоподібним кашлем, при цьому мокротиння густе, в'язке, що призводить до виразного мукостазу. Тому БОС набуває затяжного чи рецидивного характеру, легко нашаровується інфекція, яка посилює запальні зміни із наступним розвитком пневмосклерозу та виникненням бронхоектазів. У випадку муковісцидозу БОС має не лише рецидивний, але й прогресуючий характер, коли виразна ремоделювання бронхів обумовлює суттєві порушення функції зовнішнього дихання. Для підтвердження діагнозу муковісцидозу необхідні спеціальні методи дослідження — пілокарпіновий тест з наступним молекулярно-генетичним дослідженням.

БОС і досі викликає стурбованість клініцистів, труднощі диференційного діагнозу у дітей різного віку потребують ретельного аналізу наявної симптоматики [2,6]. В окремих дослідженнях пропонують [7] брати до уваги тривалість візінгу. Зокрема ранній перехідний wheezing виникає на першому році життя, впродовж другого, на третьому — зменшується. У цих пацієнтів рідко буває еозинофілія у крові, обтяжений атопічний анамнез, натомість є група несприятливих чинників (паління, молодий вік матері, недоношеність, низький соціальний статус сім'ї, багатодітна сім'я, відвідування дитячого дошкільного закладу в ранньому віці), що вирізняють низьку функціональну спроможність легень.

Проміжний wheezing полягає у задишці у дітей віком від 18 до 42 місяців, яка пов'язана з атопією, алергічною сенсibiliзацією, гіперреактивністю бронхів, низькими показниками функції зовнішнього дихання.

Пізній wheezing здебільшого виникає у віці старше 42 місяців та утримується до 6 років. Результати шкірного алерготестування переважно позитивні; часто є супутній алергічний риносинусит.

Постійного характеру wheezing спостерігається у дітей, старших 6 місяців, клінічні симптоми схожі із БА. Саме тому слід вирізняти атопічний і неатопічний фенотип. За неатопічного бронхообструкція викликана здебільшого вірусами (вірус-асоційований wheezing): респіраторно-синцитіальний, риновірус, грип, парагрип, коронавіруси, аденовіруси, а також хламідіями або мікоплазмами. При цьому у дітей перших двох років причиною постійного wheezing частіше є респіраторно-синцитіальний вірус, а у старших — риновірус.

Атопічний фенотип wheezing проявляється на другому році життя, є IgE-залежним, утримується впродовж дитинства. Факторами, що визначають важчий перебіг, є: чоловіча стать, обтяжений генетичний анамнез, еозинофілія крові на першому році життя, висока сенсibiliзація до харчових та інгаляційних алергенів, особливо до кліщів домашнього пилу.

У дітей із повторними БОС слід звертати увагу також на наступні клінічні ознаки: тривалість симптомів на тлі інфекції дихальних шляхів понад 10 днів, з частотою 2–3 рази на рік; погіршення стану дитини, у тому числі вночі; у проміжку між періодами БОС може турбувати нерегулярний кашель, який провокується емоційним або фізичним навантаженням. Усе це посилює цілеспрямовану увагу на предмет ймовірної БА.

Однак навіть при достатньо типовій клінічній симптоматиці у дітей неправомірно використовується поняття «обструктивний бронхіт». Особливо неприпустимим є формулювання «рецидивний обструктивний бронхіт», що відволікає лікаря від вчасної діагностики захворювання (спадкових хвороб, аномалій магістральних судин, бронхолегеневого комплексу), що потребує ретельного пошуку причин рецидивів бронхообструкції. Водночас слід пам'ятати, що повторні епізоди обструкції бронхів у дітей при ГРВІ часто є першими проявами астми.

У разі встановленого обтяженого алергологічного анамнезу у дитини та обтяженого генетичного в родині лікар має підстави думати про БА (за умови повторних випадків БОС) [4]. Згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями використовують доступний клінічний індекс (asthma predictive index) [9]. Він вміщує **великі** (БА у батьків, атопічний дерматит у дитини) та **малі** (алергічний риніт, еозинофілія крові, БОС поза ГРВІ у дитини) критерії ризику БА. Слід зауважити, що особливу вагу має наявність БА по материнській лінії.

У випадку, коли епізоди «свистячих хрипів» спостерігаються впродовж року тричі або частіше, існує певний ризик виникнення БА. У такій ситуації лікар первинної ланки керується наступними положеннями:

— діагностована лише еозинофілія: ймовірність БА дуже низька, слід виключати інші причини;

— поодинокі ізольовані симптоми (атопічний дерматит, або БА у батьків, або у дитини алергічний риніт чи прояви харчової алергії, або «свистяче дихання» спостерігається поза проявами ГРВІ) — ймовірність БА висока;

— поєднання двох або більше симптомів — ймовірність БА висока.

Зручним для практичного лікаря є застосування даного клінічного індексу (asthma predictive index) [9], щоб за його результатами визначитись

із попереднім діагнозом. За наявності трьох і більше епізодів БОС протягом року у поєднанні з: **одним** (із двох) **великим** або **двома** (із трьох) **малими факторами** лікар (педіатр, загальної практики) має підстави розпочати пробну проти-запальну терапію. З цією метою призначають курс антилейкотрієновими препаратами (монте-лукаст) у хворих, старших 2-х років, тривалістю три місяці у вікових дозах. Якщо на тлі прийому антилейкотрієнових препаратів самопочуття дитини покращилося, зменшилися або відсутні симптоми БОС, ймовірність діагнозу БА є високою та потребує обов'язкового огляду і цілеспрямованого обстеження у лікаря-алерголога. За результатами буде встановлений точний діагноз і визначена подальша лікувальна тактика.

Висновки

Висока частота БОС у дітей, особливо перших п'яти років життя, акцентує увагу лікаря первинної ланки на своєчасність та повноту необхідних обстежень з метою верифікації основного діагнозу. Необхідно запровадити обов'язковий діагностичний алгоритм (клінічне, параклінічне обстеження, у тому числі консультація профільних спеціалістів), що підвищить ефективність лікувальних заходів при БОС у дітей та покращить віддалені наслідки.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdullch Al-Shamrani, Khalid Badais, Ayed Alenazi et al. (2019, Jun). Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. *Int Pediatr Adolesc Med.* 6(2): 68-73.
2. Bronkhial'na astma v pediatrichni praktysi: pohlyad providnykh spetsialistiv (2017, Traven?). *Zdorov'ya Ukrainy.* 2 [Бронхіальна астма в педіатричній практиці: погляд провідних спеціалістів (2017, травень). *Здоров'я України.* 2].
3. Corinne A. Riddell, Niranjana Bhat, Louis J Bont, William D Dupont et al. (2015). Informing randomized clinical trials of respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy to prevent recurrent childhood wheezing: A sample size analysis. *PLoS One.* 10(5): e0125422.
4. Esposito S, Ierardi V, Daleno C, Scala A, Terranova L, Tagliabue C, Rios WP, Pelucchi C, Principi N. (2014, Oct 18). Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric. *BMC Pulm Med.* 14:162. doi:10.1186/1471-2466-14-162.
5. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. (2016, Oct). Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 138(4): 1060-1070.
6. Stephen O, Le Souef P. (2015). The wheezing child: an algorithm. *AFM.* 44:6: 360-364.
7. Tenevo L, Piazza M, Piacentini G. (2016, Jan). Recurrent wheezing in children. *Trans Pediatr.* 5(1): 31-36.
8. Turunen R, Vuorinen T, Bochkov Yu, Gern J, Jartti T. (2017, Jun). Clinical and virus surveillance after the first wheezing episode: special reference to rhinovirus A and C species. *Pediatr Infect Dis J.* 36(6): 539-544.
9. Wi Ci, Krusemark EA, Voge G, Sohn S et al. (2018, Jun). Usefulness of Asthma Predictive Index in Ascertaining Asthma Status of Children Using Medical Records: An Explorative Study. *Allergy.* 73(6):1276-1283. doi:10.1111/all.13403. Epub 2018 Feb 7.

Відомості про авторів:

Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії ФПО Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.
Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>

Стаття надійшла до редакції 30.07.2019 р., прийнята до друку 29.10.2019 р.

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

Інфекційний мононуклеоз (залозиста лихоманка)

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Лободюк Антоніна Олександрівна	педіатр, клінічний ординатор кафедри пропедевтики дитячих захворювань ВНМУ імені М.І. Пирогова, співробітник клініки «Добробут»
Рибаківа Тетяна Мар'янівна	педіатр клініки «Добробут»
Савонова Наталія Олексіївна	педіатр клініки «Добробут»
Гапонова Станіслава Олександрівна	завідувач поліклініки «Добробут», педіатр, інфекціоніст дитячий та інфекціоніст дорослий
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



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

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

Список скорочень

ІМ – інфекційний мононуклеоз
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ЕБВ – Епштейн–Барр вірус
ПП – печінкові проби
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
CDC – Center for Disease Control and Prevention
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
CKS – Clinical Knowledge Summaries

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез настанови

За прототип клінічної настанови взято Клінічну настанову:

- NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)» (<https://drive.google.com/open?id=0B09kvZjjue6NS1NOLUdUSXJjdnM>), копія з екрану від 20.11.2017

Додаткові докази включені з наступних джерел:

- CDC «Epstein–Barr Virus and Infectious Mononucleosis» (<https://www.cdc.gov/epstein-barr/index.html>), копія з екрану від 20.11.2017
- Infectious mononucleosis. Paul Lennon, Michael Crotty, John E Fenton (http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/895012?path=/bmj/350/8005/Clinical_Review.full.pdf)
- CDC (<https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>), копія з екрану від 4.01.18

Переклад здійснено за допомогою **ГО «М-Gate»**

Клінічна настанова «Інфекційний мононуклеоз (залозиста лихоманка) у дітей та дорослих» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі оригінальної клінічної настанови NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)», яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Запитальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи. Розробка настанови здійснена шляхом адаптації.

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

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Остаточне рішення стосовно конкретної діагностичної процедури або методу лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей медичного закладу. Клінічна настанова «Інфекційний мононуклеоз (залозиста лихоманка) у дітей та дорослих» має на меті допомогти лікарю в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних діагностичних процедур та ліків.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»

Цілі:

Підтримати фахівців первинної ланки надання медичної допомоги щодо:

- встановлення точного діагнозу залозистої лихоманки;
- надання порад щодо самоконтролю;
- припущення розвитку серйозних ускладнень.

Визначення

Що таке залозиста лихоманка?

Залозиста лихоманка (також відома як інфекційний мононуклеоз) є інфекційною та, зазвичай, самовиліковною хворобою, що спричинена вірусом Епштейна–Барра (EBV), який належить до сімейства вірусу герпесу людини [Johannsen and Kaye, 2009] Вважається, що інкубаційний період залозистої лихоманки становить від 33 до 49 днів [Richardson et al., 2001].

Залозиста лихоманка не є особливо контагіозною та поширюється через контакт зі слиною, як правило, від асимптомних носіїв. Наприклад, через поцілунки або шляхом використання спільного посуду [Charles, 2003; CDC, 2006]. Маленькі діти можуть захворіти через жувальні іграшки, що заражені вірусом [HRA, 2009].

Infectious mononucleosis. Paul Lennon, Michael Crotty, John E Fenton:

Що таке інфекційний мононуклеоз і що його спричиняє?

Було б найбільш точним вважати ІМ неспадковим синдромом із класичною тріадою проявів: лихоманка, фарингіт та шийна лімфаденопатія, а також наявністю лімфоцитозу у загальноклінічних аналізах. Для багатьох лікарів терміни ЕБВ та ІМ є синонімами. ЕБВ є збудником приблизно 90% випадків ІМ, решта випадків зумовлені, значною мірою, цитомегаловірусом, герпесвірусом людини 6 типу, токсоплазмою, ВІЛ та аденовірусом. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), існує чотири підтипи ІМ (або В27 в мануалі). Щоб уникнути непорозумінь, наводимо кілька найбільш поширених синонімів ІМ, які включено до МКХ-9, що використовувалась в Сполучених Штатах до 1 жовтня 2015 року, — залозиста лихоманка, моноцитарна ангіна, хвороба Пфайфера, хвороба Філатова і навіть «хвороба поцілунків».

ЕБВ є поширеним вірусом герпесу, понад 90% дорослого населення світу інфіковано даним вірусом.

CDC «Epstein–Barr Virus and Infectious Mononucleosis»:

ЕБВ є найчастішою причиною ІМ, але цю хворобу можуть викликати й інші віруси — цитомегаловірус, токсоплазмоз, ВІЛ, краснуха, гепатити А, В та С, аденовірус.

ІМ поширений серед підлітків та молодих людей, особливо студентів. Щонайменше в однієї з чотирьох молодих осіб, які інфікуються ЕБВ, розвинеться ІМ.

Передача інфекції

Найчастішою причиною ІМ є ЕБВ. Цей вірус передається через різні рідини тіла, найчастіше через слину. Може передаватись також через кров, сперму під час статевого контакту, при переливанні крові та трансплантації органів.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

Поширеність

Наскільки поширене дане захворювання?

50% дітей віком до 5 років мають антитіла до ЕБВ, а до 25 років — 90% людей. Більшість із них перенесли залозисту лихоманку в асимптомному або субклінічному варіанті [Rogers, 2012].

Як правило, найчастіше страждають на гостру залозисту лихоманку люди віком від 15 до 24 років [Rogers, 2012].

У практиці лікаря загальної практики, який надає допомогу 10 000 пацієнтів, можна очікувати 7 випадків ІМ протягом року. Практикуючі лікарі, що переважно ведуть пацієнтів молодого віку, можуть зустрічати даний стан дещо частіше [Candy et al., 2002].

***Коментар робочої групи.** Даних про поширеність ІМ в Україні немає.*

Ускладнення

Які можуть виникати ускладнення?

Ускладнення залозистої лихоманки зустрічаються досить рідко і включають:

- Обструкцію верхніх дихальних шляхів — через збільшення мигдаликів у розмірах [Charles, 2003] або за наявності перитонзиллярного абсцесу (тонзиліт) [Mopem et al., 1999].
- Розрив селезінки виникає рідко (менше 1%) та зазвичай спостерігається у перші 3 тижні після початку гострого періоду захворювання [Lennon et al., 2015]. Близько 50% випадків розриву селезінки є спонтанними, і 50% виникають після травми (яка може бути незначною) [Johannsen and Kaye, 2009].

• Неврологічні ускладнення зустрічаються у 1–5% людей, більшість з них (85%) повністю відновлюються [Johannsen and Kaye, 2009; Lennon et al., 2015]:

- енцефаліт або асептичний менінгіт;
- параліч лицевого нерва;
- поперечний мієліт;
- синдром Гієна–Барре;
- неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, множинний мононеврит;
- невропатія плечового сплетіння;
- геміплегія.

• Гематологічні ускладнення [Johannsen and Kaye, 2009; Lennon et al., 2015]:

- Аутоімунна гемолітична анемія зустрічається у 3% людей. Наявність гемолізу стає клінічно очевидною на другому або третьому тижні гострого захворювання і завершується протягом 1–2 місяців.
- Тромбоцитопенія середнього ступеня є доволі поширеним станом (25–50%).
- Помірна нейтропенія зустрічається часто та минає без лікування. Рідко розвивається важка нейтропенія (кількість нейтрофілів менше 1×10^9 клітин/л), що може спричинити нейтропенічний сепсис, пневмонію або смерть.
- Частіше нейтропенія розвивається у маленьких дітей.

• Ускладнення з боку серцево-судинної системи [Ebell, 2004; Johannsen and Kaye, 2009; Lennon et al., 2015]:

- перикардит та міокардит.
- порушення серцевої провідності.

- **Нефрологічні ускладнення, а саме гострий інтерстиціальний нефрит [Ebell, 2004; Johannsen and Kaye, 2009].**

• **Порушення функції печінки** — ПП виходять за межі референтних значень приблизно у 90% людей, рівні АСТ та АЛТ у 2–3 рази перевищують верхню межу норми. Зростання ПП, як правило, досягає пікового значення на другий тиждень хвороби, а потім показники нормалізуються протягом наступних 3–4 тижнів [Johannsen and Kaye, 2009; Lennon et al., 2015].

- **Втома, яка триває понад 6 місяців, може розвинутися у небагатьох випадках.**

Проспективне дослідження за участю 301 підлітка з ІМ показало, що 13% відповідали критеріям синдрому хронічної втоми через 6 місяців, а 4% відповідали критеріям через 2 роки [Katz et al., 2009].

- **У людей з ослабленим імунітетом інфікування ЕБВ може спричинити:**

— розвиток злоякісних новоутворень — лімфопроліферативні захворювання, первинну лімфому центральної нервової системи, лімфому Ходжкіна та назофарингеальну карциному [Johannsen and Kaye, 2009];

— у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ЕБВ також пов'язана з розвитком оральної волосистої лейкоплакії та дифузним інтерстиціальним пневмонітом [Cohen, 2000].

• **Хронічна активна інфекція ЕБВ** — це доволі рідкісний стан і може починатися як типовий ІМ, який з часом прогресує до важкої хвороби [Okano et al., 1991; Cohen, 2000]. Це пов'язано з надзвичайно високими титрами вірус-специфічних антитіл [Cohen, 2000]. Прогноз поганий, оскільки більшість людей помирають від прогресуючої панцитопенії, гіпогаммаглобулінемії або назальної лімфоми [Johannsen and Kaye, 2009].

Infectious mononucleosis. Paul Lennon, Michael Crotty, John E. Fenton:

Чи може інфекційний мононуклеоз спричинити розвиток розсіяного склерозу?

Існують дані про те, що наявність в анамнезі ІМ значно підвищує ризик розвитку розсіяного склерозу, і цей зв'язок набагато сильніший, ніж з іншими загальними чи дитячими інфекціями. За даними метааналізу можна зробити висновок, що ризик виникнення розсіяного склерозу є найбільшим у тих, хто був заражений ЕБВ у більш пізньому віці (захворюваність починає зростати у підлітковому віці, зростає у віці від 25 до 30 років і знижується майже до нуля до 60 років) з помірним ризиком для тих, хто заражається ЕБВ у ранньому дитинстві, і близький до нуля у тих, хто не був інфікований. Нещодавній метааналіз показав, що ЕБВ наявний у 100% випадків розсіяного склерозу, тому було зроблене припущення, що вірус є не лише фактором ризику, але й необхідною умовою для виникнення розсіяного склерозу. Між розсіяним склерозом та ЕБВ існує причинно-наслідковий зв'язок, однак це твердження активно обговорюється. Доволі суперечливо, але якщо прихильники теорії причинно-наслідкового зв'язку «інфекційний мононуклеоз-розсіяний склероз» праві, то вакцина проти ЕБВ теоретично може знищити розсіяний склероз. У єдиному клінічному дослідженні II фази щодо застосування вакцини проти ЕБВ у людини показано зменшення частоти виникнення ІМ у дорослих, які були серонегативними для ЕБВ, але вакцина не впливала на рівень інфікування ЕБВ. Подальший розвиток та впровадження вакцин є доволі складним з кількох причин, не тільки через тривалий період між первинним інфікуванням ЕБВ та розвитком пухлин, пов'язаних з ЕБВ, або розсіяного склерозу. Ще більш суперечливою є думка, що замість використання вакцини можна було б запобігти меншій, але все ще значній, кількості випадків розсіяного склерозу, проводячи скринінг дітей на предмет інфікування ЕБВ до досягнення ними підліткового віку.

Чи призводить інфекційний мононуклеоз до синдрому хронічної втоми?

Синдром хронічної втоми визначається як виразна стомлюваність, послаблення функцій опорно-рухового апарату та когнітивних функцій без іншого пояснення, яке триває щонайменше шість місяців і призводить до серйозних порушень у повсякденному житті. Існує багато суперечок щодо причини виникнення цього розладу. Деякі автори вважають, що він викликаний певною гострою інфекцією, такою як ІМ, оскільки багато пацієнтів відмічали початок свого стану з моменту пер-

ших проявів ІМ, від якого вони так і не одужали. Проспективні дослідження показали, що на синдром хронічної втоми страждають від 7,3% до 12% дорослих протягом шести місяців після перенесеного ІМ. Однак зв'язок між синдромом хронічної втоми та ІМ залишається сумнівним. Дослідження, що включало понад 1300 пацієнтів з діагнозом ІМ, підтвердженим серологічними дослідженнями, показало, що, хоча 10% пацієнтів відмічали втому, жоден з них не відповідав критеріям синдрому хронічної втоми [15]. Причина синдрому хронічної втоми, ймовірно, є багатофакторною.

Чи існує підвищений ризик розвитку лімфоми або інших видів раку після перенесеного інфекційного мононуклеозу?

Зв'язок ЕБВ із злоякісними пухлинами, такими як лімфома Беркіта у дітей та назофарингеальна карцинома, є доволі сильним. Однак цей огляд більше спрямований на пацієнтів із ІМ, тому важко диференціювати вплив окремо ЕБВ та ІМ на ризик виникнення злоякісних новоутворень у майбутньому. Два великі скандинавські когортні дослідження виявили підвищення ризику виникнення лімфоми Ходжкіна у 2,55–2,83 разу у пацієнтів з діагнозом ІМ, встановленим за допомогою тестів на гетерофільні антитіла. Результати були подібними у недавньому британському реєстрі, які показали зростання ризику виникнення лімфоми Ходжкіна у когорті ІМ у 3,44 разу [22]. В огляді злоякісних новоутворень, пов'язаних з ЕБВ (2014 р.) зазначається, що лімфома Ходжкіна є єдиною злоякісною патологією, що пов'язана з ЕБВ, за винятком назофарингеальної карциноми, для якої існує сукупність доказів, накопичених раніше, що встановлюють даний міцний зв'язок. Велике проспективне дослідження для інших злоякісних новоутворень не виявило чіткого зв'язку між клінічним ІМ в анамнезі та ризиком інвазивного раку молочної залози, а в одному з когортних досліджень було встановлено, що рак легенів був значно менш ймовірним у когорті пацієнтів з ІМ.

Чи може інфекційний мононуклеоз викликати якісь ускладнення?

Інфекційний мононуклеоз здебільшого минає протягом кількох тижнів, але іноді можливі загострення з виникненням різноманітних ускладнень. Список ускладнень можна знайти за посиланням: www.cdc.gov/epstein-barr/hcp.html. Неврологічні розлади можуть виникати у від 1% до 5% хворих. До них належать енцефаліт, менінгоенцефаліт, судоми, неврит зорового нерва, раптова нейросенсорна приглухуватість, ідіопатичний параліч обличчя, синдром Гієна–Барре та ін. Найчастішими є гематологічні ускладнення, зокрема гемолітична анемія (3%) і тромбоцитопенія (25–50%), рідше – апластична анемія, панцитопенія та агранулоцитоз. До інших рідкісних гострих ускладнень належить міокардит, перикардит, панкреатит, інтерстиціальна пневмонія, рабдоміоліз та психологічні ускладнення (синдром «Аліса в країні чудес»). Зв'язок ІМ з цими ускладненнями ґрунтується на даних багатьох випадків, докази причинно-наслідкового зв'язку часто не є переконливими.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

Прогноз

Яким є прогноз?

У більшості людей хвороба є самовиліковною та триває 2–3 тижні [Johannsen and Kaye, 2009]:

- Дискомфорт та больові відчуття у горлі, зазвичай, досить виражені протягом 3–5 днів, а потім поступово минають протягом наступних 7–10 днів.
- Більшість симптомів, як правило, минають через 2–4 тижні, однак 20% людей мають постійний біль у горлі і через 4 тижні [Lennon et al., 2015].
- Втома є звичним станом і, як правило, триває кілька тижнів [White et al., 1998].
- Менше людей (до 10%) зазнають стійкої втоми, яка може тривати кілька місяців [Rogers, 2012]. Більшість людей із постійною втомлюваністю відновлюються протягом 2-х років [White et al., 1998].
- ЕБВ-інфекція призводить до стану латентного носія життєвого циклу (вірус залишається в організмі протягом усього життя). Періодична реактивація призводить до періодичного безсимптомного проникнення частинок ЕБВ у слину протягом усього життя носіїв [CDC, 2006].

Коли варто підозрювати залозисту лихоманку

Коли мені слід підозрювати залозисту лихоманку?

Слід підозрювати залозисту лихоманку, якщо у людини є:

— **лихоманка** (наявна у 90% людей);
— **лімфаденопатія** (до 100%) — як правило, задня шийна лімфаденопатія. Також можуть бути збільшені передні шийні, підщелепні, підпотиличні, заушні, пахові та пахові лімфовузли. Лімфатичні вузли дещо напружені та рухливі при пальпації;

— **біль у горлі** (до 90%), який зазвичай є сильним і може бути спричиненим:

- збільшенням мигдаликів у розмірах (до 91%). Мигдалики можуть досягати середньої лінії;
- на поверхні мигдаликів, зазвичай, є «вибілений» ексудат;
- петехії на піднебінні (до 60%) — петехії діаметром до 1–2 мм, розміщені групами, залишаються протягом 3–4 днів.
- **Також варто запідозрити залозисту лихоманку у людини з болем у горлі, що не минає або посилюється у наступні кілька днів.**

Залозисту лихоманку важко відрізнити від інших причин болю у горлі (особливо при стрептококовому тонзиліті).

Інші клінічні прояви, які допоможуть встановити діагноз залозистої лихоманки:

— Продромальні симптоми (як правило, тривають кілька днів), такі як загальне нездужання, втома, міалгія, озноб, пітливість, анорексія та ретробітальний головний біль.

— Спленомегалія (до 50%). Селезінка досягає максимального розміру на початку другого тижня хвороби і повертається до нормальних розмірів протягом 7–10 днів.

— Гепатомегалія (7%), частіше відмічається певна напруженість при пальпації у правому підребер'ї.

— Неспецифічна висипка (у 5% випадків), яка може бути макулярною, петехіальною, уртикарною, мультиформною еритемою або макулопапульозною висипкою, яка з'являється після лікування амоксициліном.

— Жовтяниця (6–8%).

В осіб старше 40 років залозиста лихоманка зустрічається рідко і може мати нетипові прояви:

- без болю в горлі та лімфаденопатії у понад 50% хворих;
- з незрозумілою лихоманкою тривалістю понад 2 тижні;
- із жовтяницею (близько 20% осіб літнього віку).

У дітей (до 3-х років) інфікування ЕБВ, як правило, перебігає безсимптомно або симптоми не відрізняються від інших дитячих вірусних захворювань.

CDC «Epstein–Barr Virus and Infectious Mononucleosis»:

Симптоми ІМ:

Типові симптоми ІМ звичайно з'являються через 4–6 тижнів після інфікування ЕБВ. Симптоми можуть розвиватись повільно і не з'являються всі одночасно.

Ці симптоми включають:

- сильну втому;
- лихоманку;
- біль у горлі;
- головний та м'язовий біль;
- збільшення лімфатичних вузлів на шиї та під пахвами;
- збільшення печінки та/або селезінки;
- висип.

Збільшені печінка та селезінка є менш поширеними симптомами. У деяких людей печінка та/або селезінка залишаються збільшеними, коли вже минає втомлюваність.

Більшість людей почуваються краще через 2–4 тижні. Однак деякі люди можуть відчувати втому ще кілька тижнів. Іноді симптоми ІМ можуть тривати 6 місяців або довше.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

Основи для рекомендацій:

Клінічні особливості

Інформація про клінічні особливості залозистої лихоманки ґрунтуються на експертній думці в гайдлайнах про ЕБВ [Isaacs and Jones, 2003; Johannsen and Kaye, Merck, 2013] і на думці експерта в оглядовій статті «Інфекційний мононуклеоз», опублікованій у British Medical Journal (BMJ) [Lennon et al., 2015].

Прояви у дорослих старше 40 років

Інформація про клінічні особливості залозистої лихоманки у дорослих віком старше 40 років ґрунтується на думках експертів в наступних оглядах: Аксельрод та Фінстон, 1990; Auwaerter, 1999; Godshall і Kirchner, 2000 та підручник Epstein Barr Johannsen and Kaye, 2009.

Прояви у дітей

Інформація про клінічні особливості залозистої лихоманки у дітей ґрунтується на експертному висновку в статті про ЕБВ та ІМ, опублікованій Центрами з контролю і профілактики захворювань США [CDC, 2006].

Діагностичні процедури

Як слід обстежувати людину з підозрою на залозисту лихоманку?

Щоб підтвердити діагноз залозистої лихоманки:

• У дітей старше 12 років та в імунокомпетентних дорослих:

- Необхідно виконати розгорнутий загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та тестом Monospot (на гетерофільні антитіла) протягом другого тижня хвороби.
- При ІМ у розгорнутому аналізі крові відмічається понад 20% атипових або «реактивних» лімфоцитів або понад 10% атипових лімфоцитів, а кількість лімфоцитів становить понад 50% від загального числа білих кров'яних тілець.
- Якщо тест Monospot негативний, клінічно показано повторити даний тест через 7 днів, або якщо потрібна швидка діагностика (наприклад, необхідно термінове повернення до активних видів спорту), дослідити кров серологічно на ЕБВ.

***Коментар робочої групи.** В Україні є звичайною практикою хворих будь-якого віку з підозрою на ІМ обстежувати з використанням серологічного аналізу крові, а саме методу ІФА. Починаючи із 7-го дня хвороби, обстеження на наявність IgM до ЕБВ (VCA). При незрозумілій клінічній ситуації паралельно можна зробити аналіз на IgG до ЕБВ (EA) — ранній антиген, IgG до ЕБВ (VCA) — капсидний антиген та IgG до EBNA — ядерний або пізній антиген.*

CDC пропонує наступну трактовку цих показників:

• Сприйнятливості до інфекції:

- Пацієнт вважається сприйнятливим до ЕБВ-інфекції, якщо він не має антитіл VCA.

• Первинна інфекція

- пацієнт має IgM VCA до ЕБВ та не має EBNA;
- пацієнт має високий або такий, що підвищується, рівень IgG VCA до ЕБВ та не має EBNA після, як мінімум, 4-х тижнів захворювання.

• Інфекція, що була перенесена (past infection)

- пацієнт має і VCA IgG, і EBNA протягом тривалого часу.
- Метод парних сироваток для діагностики ЕБВ-інфекції не використовується, оскільки титр антитіл наростає дуже повільно.
- Метод ПЛР, особливо в слині, малоінформативний.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

У дітей молодше 12 років та у людей зі зниженим імунітетом будь-якого віку:

- Слід розглянути можливість проведення серологічного аналізу крові на наявність антитіл до ЕБВ після, щонайменше, 7 днів від початку захворювання.
- Якщо у людей зі зниженим імунітетом або вагітних два тестування Monospot є негативними, потрібно розглянути питання про тестування на цитомегаловірус та токсоплазмоз. Також потрібно розглянути тестування на ВІЛ-інфекцію у людей, котрі належать до групи ризику.

Звернути увагу на функціональний стан печінки (ПП).

- Як правило, АСТ та АЛТ перевищують у 2–3 рази верхню межу норми.

Основи для рекомендацій:

Ці рекомендації ґрунтуються на експертній думці в підручниках про ЕБВ [Pagana and Pagana, 2002; Johannsen and Kaye, 2009], огляді [Ebell, 2004] та статті про патогістологічні зміни [Smellie et al., 2007].

Розгорнутий загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою:

- Класичний лімфоцитоз і максимальні показники протягом другого або третього тижня хвороби [Pagana and Pagana, 2002].

Тестування Monospot (на гетерофільні антитіла)

- Гетерофільні антитіла є у 90% осіб старше 12 років, які страждають на залозисту лихоманку [Johannsen and Kaye, 2009]. Титри антитіл швидко зменшуються після четвертого тижня хвороби [CDC, 2006].

Аналіз крові необхідно виконувати на другий або третій тиждень хвороби, оскільки:

- У більшості дорослих буде позитивним тест на гетерофільні антитіла через 2–5 тижнів після появи перших симптомів залозистої лихоманки [Godshall and Kirchner, 2000]. Часто виявляються хибнонегативні результати, якщо забір виконано раніше. Хибнонегативні показники можуть бути у 25% на першому тижні захворювання, зменшуючись приблизно до 5% на третьому тижні [Ebell, 2004; Smellie et al., 2007]. Повторне тестування рекомендується за підозри на наявність захворювання, незважаючи на перший негативний результат тесту [Smellie et al., 2007].
- Відомо, що рівень хибнонегативних результатів вищий у дітей молодше 12 років, а також у людей зі зниженим імунітетом, у яких будь-які імунологічні тестування вважаються потенційно недостовірними [Ebell, 2004; Smellie et al., 2007].

Серологічне дослідження на ЕБВ

- Визначення вірус-специфічних антитіл до вірусного капсидного антигену Епштейн–Барра рідко є необхідним, але може бути корисним у людей, які є гетерофільно негативними, у дітей віком до 12 років та у людей зі зниженим імунітетом [Smellie et al., 2007]. Антитілами до вірусного капсидного антигену є IgM або IgG. Вони з'являються через 7 днів після початку захворювання, але антитіла IgG зберігаються протягом усього життя, тоді як антитіла IgM зникають через 3 місяці [Pagana and Pagana, 2002].

Тестування на цитомегаловірус, токсоплазмоз та ВІЛ

Оскільки цитомегаловірус та токсоплазмоз, як правило, є інфекціями, що самостійно минають, експертний висновок у даному огляді полягає в тому, що лише людям з ослабленим імунітетом або вагітним жінкам слід проходити тестування на дані інфекції за наявності двох негативних моноспот-тестів. Тестування на ВІЛ може бути доцільним в осіб групи ризику, оскільки первинна ВІЛ-інфекція може розпочинатись із проявів залозистої лихоманки [Smellie et al., 2007].

Таблиця

Діагностичні тести для інфекційного мононуклеозу

Тест	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Коментар
Інфекційний мононуклеоз			
Загальний аналіз крові: — Лф/Лц>50%+10% атипівних лімфоцитів — Лф/Лц>35%	61 84	95 72	Збільшення рівня лімфоцитів призводить до збільшення специфічності, але зниження чутливості [8]
Моноспот	71–98	91–99	Результати залежать від доступних комерційних наборів [w76]
Антитіла до VCA та EBNA	97	94	Може замінити Моноспот як стандартне дослідження в деяких країнах
Бактеріальний тонзиліт			
Титр антистрептолізину O			Максимального значення набуває через 3–6 тижнів після зараження і, таким чином, не має значення при гострій інфекції
Мазок із зівів	78	99	2–3 дні затримки для отримання результату [w77]
Швидкий тест на визначення стрептококових антигенів	84	94	Висока вартість

Примітки: Лф/Лц – співвідношення рівня лімфоцитів до лейкоцитів; VCA – вірусний капсидний антиген; EBNA – ядерний антиген

Функція печінки (ПП)

Експертна думка полягає в тому, що ПП є додатковим методом діагностики залозистої лихоманки, який відображає роботу печінки. Якщо наявна дисфункція печінки, то зазвичай вона розвивається на початку захворювання і нормалізується через 20 днів [Johannsen and Kaye, 2009; Lennon et al.].

Infectious mononucleosis. Paul Lennon, Michael Crotty, John E Fenton:

Інфекційний мононуклеоз може бути встановленим лише у 1% пацієнтів, які звертаються до свого лікаря з болем у горлі. При ІМ можуть спостерігатися неспецифічні продромальні симптоми, такі як лихоманка, озноб та загальна слабкість. Ці симптоми також можуть виникати у випадках вірусного фарингіту, зазвичай викликаного риновірусом, аденовірусом та коронавірусом. Оскільки ці віруси, як правило, викликають симптоми застуди, слід підозрювати ІМ в усіх випадках звернення пацієнтів зі скаргами на лихоманку, фарингіт та шийну лімфаденопатію (класична тріада). Лімфаденопатія може бути вираженою в проекції і передніх, і задніх трикутників шиї, що відрізняє ІМ від бактеріального тонзиліту (де лімфаденопатія зазвичай обмежується верхньою передньою шийною зоною). Ці ознаки були виявлені у 98% пацієнтів з діагнозом ІМ [6]. Інші загальні фізикальні ознаки, які включають петехії на піднебінні (25–50%), спленомегалію (8%), гепатомегалію (7%) та жовтяницю (6–8%), з транзиторним порушенням функцій печінки (особливо АСТ та АЛТ, що повертаються до норми через 20 днів), спостерігаються у 80–90% хворих [7]. Цікаво, що «висвітлений» ексудат на мигдаликах також може допомогти відрізнити ІМ від більш забарвленого ексудату при бактеріальному тонзиліті, а еритема при вірусному фарингіті зазвичай взагалі позбавлена ексудату. На первинному рівні медичної допомоги для адекватного ведення пацієнта може бути достатньо клінічно встановленого діагнозу. Однак слід встановити остаточний діагноз, використовуючи критерії Hoagland, які стверджують, що у пацієнтів із клінічною підозрою на ІМ та принаймні 50% лімфоцитозу (10% атипівних лімфоцитів) діагноз повинен бути підтверджений тестом на гетерофільні антитіла (моноспот) [6]. Показано, що лімфоцитоз низького рівня дає більшу частоту хибнонегативних результатів (табл.) [8]. Гетерофільний тест також може бути хибнонегативним у 25% дорослих протягом першого тижня від появи симптомів [1,6]. Не завжди необхідно діагностувати причину ІМ, але існують специфічні тести на антитіла. Прийнято вважати, що пацієнти мають первинну інфекцію Епштейна–Барра за наявності антивірусного капсидного антигену IgM, але за відсутності антитіл до ядерного антигену ЕБВ, що свідчить про попереднього перенесену інфекцію. Рівні антивірусного капсидного антигену IgG також збільшуються в гострій фазі і зберігаються протягом усього життя пацієнта, тоді як антивірусний капсидний антиген IgM зникає через 4–6 тижнів. Наявність антивірусного капсидного антигену IgG та ядерного антигену ЕБВ свідчить про перенесену в минулому захворювання [9].

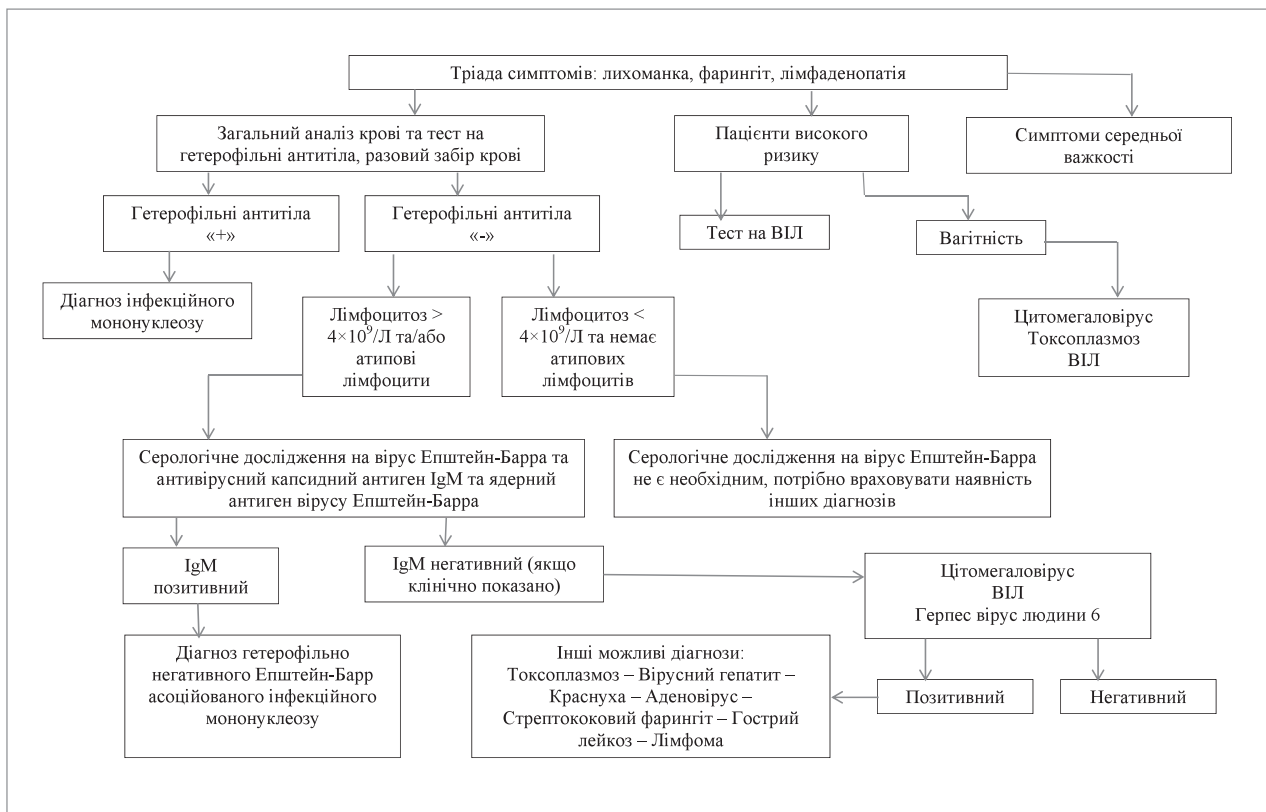


Рис.1. Алгоритм діагностування інфекційного мононуклеозу

CDC «Epstein–Barr Virus and Infectious Mononucleosis»:

Медичні працівники зазвичай діагностують ІМ, спираючись на симптоми.

Лабораторні тести найчастіше не потрібні для діагностики ІМ. Однак специфічні лабораторні тести можуть знадобитись для ідентифікації випадків захворювання в осіб, які не мають типової картини ІМ.

В аналізі крові у пацієнтів з ІМ, спричиненому ЕБВ, можна побачити:

- більше лімфоцитів, ніж в нормі;
- атипові лімфоцити;
- менше, ніж у нормі, нейтрофілів або тромбоцитів;
- порушення показників печінкової функції.

Швидкий тест на мононуклеоз, також відомий як тест Моноспот (*загальноприйнята, некомерційна назва*), тест на гетерофільні антитіла.

Навіщо робити тест? Для виявлення та допомоги в діагностуванні ІМ.

Коли робити тест? Коли пацієнт, частіше підліток, має симптоми ІМ, що включають лихоманку, біль у горлі, збільшення лімфовузлів та втомлюваність.

Необхідний зразок? Зразок крові з пальця або з вени.

Чи потрібна спеціальна підготовка перед тестом? Ні.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

Диференціальний діагноз

Що ще треба мати на увазі?

Диференціальний діагноз залозистої лихоманки включає:

Інші причини болю в горлі, особливо стрептококовий тонзиліт — див. тему CKS щодо болю у горлі (sorethroatacute). При стрептококовому тонзиліті:

- Лімфаденопатія: як правило, передньо-шийної та підщелепної локалізації («поперечна» шийна лімфаденопатія найчастіше зустрічається при залозистій лихоманці).
- Спленомегалія або гепатомегалія не є типовим проявом у дорослих.
- Втома, зазвичай, менш виражена.

Інші причини лімфаденопатії:

- Болісна — місцева інфекція або запалення.
- Безболісна прогресуюча — лімфома або метастатична солідна пухлина.
- Лейкемія (рідко дебютує лімфаденопатією). Якщо є підозра на лейкемію, негайно перевірте розгорнутий загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою.

Інші вірусні інфекції, які клінічно мають прояви залозистої лихоманки з атипичним лімфоцитозом:

- Первинна інфекція цитомегаловірусу — може зустрічатися при спленомегалії, гепатомегалії та негативному тесті моноспот. Біль у горлі і лімфаденопатія зустрічаються рідко.
- Гострий токсоплазмоз — помірний лімфоцитоз, але може бути гепатомегалія або спленомегалія.
- Гострий вірусний гепатит — може бути причиною появи загальної слабкості, підвищення температури тіла, лімфаденопатії та атипичного лімфоцитозу. Зазвичай лімфоцити становлять менше 10% від загального числа білого паростка, а функції печінки (ПП) помітно підвищені.
- Первинна ВІЛ-інфекція — може супроводжуватись наявністю фарингіту, гіпертермії та лімфаденопатії, висипу, діареї, втрати ваги, нудоти та блювання.
- Краснуха — рідко перебігає з лихоманкою, лімфаденопатією та атипичним лімфоцитозом.
- Розеола (первинна інфекція вірусу герпесу людини-6) — зазвичай помірно важкий перебіг із незначним атипичним лімфоцитозом.
- Паротит — як правило, проявляється запаленням привушних слинних залоз з наявністю нестабільної температури і загальної слабкості.

Ведення пацієнта

Надайте наступну інформацію та поради:

Порадьте використання парацетамолу або ібупрофену для полегшення симптомів болю та лихоманки.

Повідомте очікуваний термін перебігу захворювання та переконайте хворого, що симптоми зазвичай тривають 2–3 тижні. Втома є достатньо поширеним станом і часто зберігається протягом усього терміну захворювання.

Також слід порадити:

- Відстрочення виходу на роботу чи до школи не є необхідним.
- Повернутися до звичайної фізичної активності якомога швидше. Якщо пацієнти відчувають втому, вони повинні адаптувати свою діяльність. У ліжковому режимі немає потреби.
- Обмежити розповсюдження захворювання, уникаючи поцілунків та спільного користування посудом, а також ретельно очистити всі предмети, які могли б бути забруднені слиною.
- Слід уникати контактних та активних видів спорту або підйому важких предметів протягом першого місяця від початку хвороби (щоб зменшити ризик розриву селезінки).

Слід порадити терміново звертатися по медичну допомогу, якщо у пацієнтів:

- Розвивається стридор або затруднення дихання.
- Виникають труднощі з ковтанням рідини або з'являються ознаки дегідратації, наприклад, зменшення об'єму сечі.
- Постійне загальне нездужання.
- З'являється біль у животі (може означати розрив селезінки).

Основи для рекомендацій

Поради та інформація

Рекомендації щодо призначення анальгетиків та жарознижувальних засобів ґрунтуються на експертній думці у статті клінічного огляду, опублікованому в *British Medical Journal (BMJ)*, *Infectious mononucleosis* [Lennon et al., 2015].

• Історія

Інформація про очікуваний перебіг захворювання ґрунтується на експертній думці в підручнику «Вірус Епштейна—Барра» [Johannsen and Kaye, 2009].

• Поради щодо способу життя

Рекомендація про те, що відстрочення виходу на роботу чи до школи не є необхідним, ґрунтується на думці експерта в документі «Здоров'я в Англії» (ЗВА) «Керівництво з контролю над інфекціями в школах та інших установах по догляду за дітьми» [PHE, 2014].

Рекомендації щодо рівня активності ґрунтуються на обмежених доказах невеликого рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) у 69 випадках підтвердженої залозистої лихоманки, яке показало, що дозована помірна фізична активність може допомогти запобігти розвитку хронічної втоми. Анкетування через 6 місяців показало, що у групі, яка виконувала дозовану помірну фізичну активність, було менше випадків виникнення втоми [Candy et al., 2004].

Рекомендація щодо обмеження розповсюдження захворювання, уникаючи поцілунків та спільного користування посудом, ґрунтується на експертній думці щодо Епштейн—Барр та ІМ, опубліковано Центром контролю та профілактики захворювань [CDC, 2006].

Рекомендація щодо терміну відновлення спортивної діяльності/піднімання важких предметів ґрунтується на рекомендаціях, викладених у підручнику Epstein—Barr [Johannsen and Kaye, 2009] та описових оглядах [Ebell, 2004; Putukian et al., 2008].

Частота розриву селезінки є найвищою на другому та третьому тижні хвороби [Putukian et al., 2008; Johannsen and Kaye, 2009], хоча в деяких випадках розрив відбувався до 7 тижнів після початку захворювання [Putukian et al., 2008].

Немає конкретних вказівок щодо безпечного відновлення спортивної діяльності без ризику розриву селезінки. Термін 4 тижні визначається «обережним» періодом та рекомендується фахівцями в оглядах [Burroughs, 2000; Ebell, 2004].

Коли звертатись по термінову медичну консультацію

Рекомендації про звернення по термінову медичну допомогу при виникненні проблем з диханням або ковтанням екстраполюються з експертного висновку в керівництві зі *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. Ведення болю в горлі та показання для тонзилектомії [SIGN, 2010] — Рекомендації про звернення по екстрену медичну допомогу при поганому самопочутті людини виходять з того, що СКС вважає гарною клінічною практикою.

Рекомендація про звернення по термінову медичну допомогу у випадку розвитку гострого болю у животі ґрунтується на рекомендаціях у підручнику вірус Епштейн—Барра [Johannsen and Kaye, 2009].

CDC «Epstein—Barr Virus and Infectious Mononucleosis»:

Профілактика та лікування ІМ:

Немає вакцини проти ІМ. Ви можете захистити себе, не цілуєтесь з особами, що мають ІМ, а також не користуючись їхніми особистими речами, зубними щітками та не вживаючи з ними їжу та напої з одного посуду.

Можна полегшити симптоми ІМ, якщо:

- пити рідину, щоб запобігти дегідратації;
- багато відпочивати;
- приймати безрецептурні препарати від болю та лихоманки.

Якщо ви маєте ІМ, ви не повинні вживати ампіцилін або амоксицилін. Залежно від серйозності симптомів лікарі мають рекомендувати симптоматичне лікування.

У зв'язку з тим, що селезінка при ІМ може бути збільшена, треба уникати контактних видів спорту до повного відновлення. Заняття контактними видами спорту може призвести до розриву селезінки.

Infectious Mononucleosis

Paul Lennon, Michael Crotty, John E Fenton:

Як лікувати?

Інфекційний мононуклеоз є вірусним захворюванням, таким чином, основним способом лікування буде, як і при застуді, відпочинок, достатнє вживання рідини, прийом анальгетиків, а також жарознижувальних засобів. Хибне лікування ампіциліном показало виникнення тонкої макулярної висипки у 90% пацієнтів. Даний тип висипки потрібно відрізнити від уртикарної висипки, що виражена при алергічній реакції (кропив'яниці). Дослідження показали, що симптоми, які виникають у пацієнтів, є більш важкими за наявності ІМ, ніж при бактеріальному тонзиліті. Застосування протівірусної терапії, а саме ацикловіру, суттєво знижує швидкість поширення ЕБВ по ротоглотці. Деякі ранні клінічні випробування показали значний позитивний ефект застосування ацикловіру у випадках ІМ, а особливо його користь у важких випадках, таких як порушення прохідності дихальних шляхів. Однак метааналіз п'яти досліджень не дав жодних доказів доцільності його застосування при гострому перебігу: поліпшення відносно орофарингеальних симптомів спостерігалось у 25 з 59 пацієнтів (42,4%), які отримували ацикловір, і у 18 з 57 (31,6%) пацієнтів контрольної групи (непарне співвідношення 1,6, 95%, довірчий інтервал від 0,7 до 3,6, $P=0,23$). Інші протівірусні засоби лікування, такі як валацикловір та ганцикловір, продемонстрували деякі обнадійливі результати при лікуванні важкого ІМ та його ускладнень, а також у людей з імунодефіцитом. У даний час тривають два клінічні випробування, але рутинне застосування обох препаратів при ІМ так і не підтримується. Призначення протианаеробних антибактеріальних засобів, таких як метронідазол, було запропоновано для швидшого відновлення після ІМ шляхом пригнічення ротової анаеробної флори, яка сприяє розвитку запального процесу. Цей висновок був зроблений на основі деяких клінічних досліджень, з урахуванням нещодавніх результатів рандомізованих контрольованих досліджень, що також продемонстрували позитивний вплив метронідазолу на важкий перебіг ІМ за рахунок скорочення тривалості стаціонарного лікування. Ймовірно, перед використанням метронідазолу в рамках стандартного рекомендованого лікування варто провести більше клінічних досліджень з більшим охопленням.

Чи використовуються стероїди при лікуванні інфекційного мононуклеозу?

Кілька ранніх статей підтримували застосування кортикостероїдів при лікуванні ІМ. Подальші випробування показали, що ці ефекти можуть бути недовготривалими, та, у порівнянні з контрольною групою, не виявили суттєвих відмінностей. Тому був проведений Кокранівський огляд, у якому зроблено висновок, що існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати стероїдну терапію при гарячці, спричиненій мононуклеозом, — клінічних випробувань занадто мало і всі вони неоднорідні та низької якості. Ще один недавній Кокранівський огляд показав, що кортикостероїди збільшують вірогідність як усунення, так і посилення місцевих больових відчуттів у пацієнтів із запальним процесом у горлі, проте цей огляд не містив публікацій щодо пацієнтів з ІМ. Стероїдна терапія повинна розглядатися у надзвичайних ситуаціях для забезпечення прохідності дихальних шляхів, щоб спростити чи усунути потребу в інтубації або трахеотомії. Незважаючи на ці вказівки, використання кортикостероїдів залишається поширеним призначенням у рутинній практиці. У кількох статтях згадуються несприятливі ефекти застосування кортикостероїдів при ІМ, включно з випадками перитонзиллярного целюліту, гострого цукрового діабету та неврологічних ускладнень.

Коли безпечно повернутися до занять спортом?

Спленомегалія, яка виявляється при ультразвуковому дослідженні, якщо не при пальпації, спостерігається майже у всіх випадках ІМ, у зв'язку з чим завжди існує певний ризик виникнення розриву селезінки. Значна кількість людей віком від 15 до 21 років щороку хворіє на ІМ, і багато хто з цієї популяції залучений до активних видів спорту. Активні або контактні види спорту (наприклад, футбол, гімнастика, регбі, хокей, лакрос, боротьба, дайвінг

та баскетбол) або заняття, пов'язані з підвищенням внутрішньочеревного тиску, наприклад, важка атлетика, можуть підвищити ризик серед спортсменів. Хоча рекомендації щодо того, коли повертатися до спорту, варіюють від трьох, чотирьох, восьми і навіть до 24 тижнів, але досі немає клінічних рекомендацій, специфічних для ІМ. Частота виникнення розриву селезінки становить менше 1%, більшість випадків трапляються протягом перших трьох тижнів захворювання, хоча деякі випадки описані набагато пізніше. Випадки спонтанного розриву селезінки також були описані в літературі, тому лікарі повинні звертати особливу увагу на скарги на біль у животі у пацієнта з ІМ. Нещодавно було проведено дослідження із застосуванням щотижневого ультразвукового дослідження органів черевної порожнини до зникнення ознак спленомегалії (рис. 1). Визначено середнє збільшення довжини селезінки 33,6%, причому пік збільшення в середньому припадає на 12,3 дня від початку перших клінічних симптомів. У більшості випадків спленомегалія завершувалась через 4–6 тижнів, прогнозована швидкість зменшення розмірів селезінки становила приблизно 1% кожного дня після досягнення рівня пікового збільшення [17]. Подібні результати повідомлялись в іншій статті, де розміри селезінки нормалізуються через один місяць у 84% випадків. В одному з досліджень спортсменам, які хочуть повернутися до занять активним спортом протягом 3–4 тижнів, рекомендовано пройти ультразвукове дослідження для того, щоб визначити, чи розміри селезінки повернулися до норми. Систематичний огляд, опублікований у 2014 році, висував індивідуальні рекомендації для спортсменів [18]; подальші дослідження в цій галузі можуть зосередитись на визначенні об'єму селезінки, що дозволить зробити точнішу оцінку спленомегалії та ризиків.

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

Необхідно звернути увагу:

Коли я повинен організувати негайний прийом пацієнту з підозрою або підтвердженою залозистою лихоманкою?

Організуйте негайно прийом для людини з підозрою або підтвердженою залозистою лихоманкою, якщо у неї:

- стридор;
- дегідратація або затруднене ковтання рідин;
- підозра на розрив селезінки;
- підозра на потенційно серйозне ускладнення.

Основа для рекомендацій:

Ці рекомендації ґрунтуються на експертній думці керівництва від Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Ведення болю в горлі та показання для тонзилектомії [SIGN, 2010] та підручнику Epstein–Barr (інфекційний мононуклеоз, Epstein–Barr вірусозалежні злоякісні захворювання та інші захворювання) [Johannsen and Kaye, 2009].

Висновки:

- Залозиста лихоманка (інфекційний мононуклеоз) — це інфекційна хвороба, спричинена вірусом Епштейна–Барра (EBV), що є членом сімейства вірусу герпесу людини (ВГЛ).
- Інкубаційний період залозистої лихоманки триває орієнтовно 33–49 днів.
- Залозиста лихоманка не є особливо контагіозною та поширюється через контакт зі слиною, як правило, від асимптомних носіїв.
- У більшості людей захворювання минає самостійно, триває протягом 2–3 тижнів.
- Інфікування ЕБВ призводить до стану довічного латентного носійства (вірус залишається в організмі протягом усього життя).
- Потрібно підозрювати залозисту лихоманку, якщо виникає гіпертермія, лімфаденопатія та біль у горлі.
- Ускладнення зустрічаються рідко і включають ураження верхніх дихальних шляхів, розрив селезінки, гематологічні ускладнення (такі як тромбоцитопенія або нейтропенія легкого ступеня) та втому, що триває понад 6 місяців.

- У імуноскомпрометованих осіб ЕБВ-інфекція може спричинити злоякісні захворювання, такі як лімфома Ходжкіна та назофарингеальна карцинома.
- В осіб старше 40 років залозиста лихоманка зустрічається рідко і може мати нетиповий характер. У дітей інфікування ЕБВ, як правило, безсимптомне.

Обстеження, які допомагають підтвердити діагноз залозистої лихоманки, включають:

- Здоровим дорослим та дітям старше 12 років рекомендовано призначити розгорнутий загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (може показати атиповий лімфоцитоз) та тест Monospot (на гетерофільні антитіла) протягом другого тижня хвороби.
- Дітям молодше 12 років та імуноскомпрометованим особам у будь-якому віці — серологічний аналіз крові на ЕБВ, який рекомендовано виконати після 7-го дня від початку хвороби.

Диференціальна діагностика залозистої лихоманки включає:

- Інші причини болю в горлі, особливо стрептококовий тонзиліт.
- Інші причини лімфаденопатії, наприклад, лейкомія або лімфома.
- Інші вірусні інфекції, які можуть мати схожий із залозистою лихоманкою клінічний перебіг, з атиповим лімфоцитозом, такі як краснуха, гострий токсоплазмоз, паротит та ВІЛ.

Ведення пацієнтів із залозистою лихоманкою включає:

- Симптоматичне лікування парацетамолом чи ібупрофеном.
- Пояснення, що симптоми можуть тривати щонайменше 2–3 тижні, а втома є основним проявом даного стану. Відстрочення виходу на роботу чи до школи не є обов'язковим.
- Заохочення пацієнтів повернутися до звичайної діяльності якомога швидше. Проте вони повинні уникати контактного та активного спорту або підйому важких предметів протягом першого місяця хвороби (щоб знизити ризик розриву селезінки).
- Надання порад щодо обмеження розповсюдження хвороби (наприклад, уникати поцілунків та спільного користування посудом).
- Надання порад щодо термінового медичного огляду, якщо у пацієнта виникає стридор або труднощі з диханням.
- Негайне звернення до медичної установи для осіб з:
 - обструкцією верхніх дихальних шляхів;
 - зневодненням або утрудненням при ковтанні рідини;
 - підозрою на розрив селезінки, енцефаліт або асептичний менінгіт.

Infectious Mononucleosis. Paul Lennon, Michael Crotty, John E. Fenton:

Основне

- Інфекційний мононуклеоз є клінічним діагнозом, що спричинений ЕБВ у 90% всіх випадків, хоча у деяких пацієнтів (під час вагітності, за наявності високого ризику ВІЛ-інфекції) є обґрунтованими подальші обстеження.
- Лікування має бути симптоматичним та підтримуючим, застосування стероїдів показано лише у випадку порушення прохідності дихальних шляхів.
- Лікування протівірусними препаратами на даний момент ще показує певні переваги.

Коментар робочої групи. На даний момент немає доказової бази щодо ефективності застосування будь-яких протівірусних препаратів при ІМ.

- Пацієнти, які хочуть повернутися до активних занять спортом раніше, ніж через місяць після встановлення діагнозу, повинні пройти ультрасонографію органів черевної порожнини для виключення спленомегалії.
- Під час ІМ слід запідозрити розрив селезінки при будь-яких болях у животі.

Перелік літератури

NICE CKS «Glandular fever (infectious mononucleosis)»:

1. Auwaerter P.G. (1999) Infectious mononucleosis in middle age. *Journal of the American Medical Association*. 281(5), 454459.
2. Axelrod P., Finestone A.J. (1990) Infectious mononucleosis in older adults. *American Family Physician*. 42(6), 15991606. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2244552>)
3. Burroughs K.E. (2000) Athletes resuming activity after infectious mononucleosis. *Archives of Family Medicine*. 9(10), 11221123. Free Fulltext(<http://triggered.clockss.org/ServeContent?url=http://archfami.amaassn.org%2Fcgi%2Fcontent%2Ffull%2F9%2F10%2F1122>)
4. Candy B., Chalder T., Cleare A.J. et al. (2002) Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review. *British Journal of General Practice*. 52(483), 844851. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392128>). Free Fulltext (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316091/?tool=pubmed>)
5. Candy B., Chalder T., Cleare A.J. et al. (2004) A randomised controlled trial of a psychoeducational intervention to aid recovery in infectious mononucleosis. *Journal of Psychosomatic Research*. 57(1), 8994. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256300>)
6. CDC (2006) EpsteinBarr virus and infectious mononucleosis. National Center for Infectious Diseases. www.cdc.gov Free Fulltext (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>)
7. Charles P.G.P. (2003) Infectious mononucleosis. *Australian Family Physician*. 32(10), 785788. Free Fulltext (<http://www.racgp.org.au/afp/200310/20031001charles.pdf>)
8. Cohen J.I. (2000) EpsteinBarr virus infection. *New England Journal of Medicine*. 343(7), 481492.
9. CSM (2005) Updated advice on the safety of selective COX2 inhibitors. Committee on Safety of Medicines. www.mhra.gov.uk Free Fulltext (<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con019458.pdf>)
10. Ebell M.H. (2004) EpsteinBarr virus infectious mononucleosis. *American Family Physician*. 70(7), 12791287. Free Fulltext (<http://www.aafp.org/afp/2004/1001/p1279.html>)
11. Godshall S.E., Kirchner J.T. (2000) Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgraduate Medicine*. 107(7), 175186. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887454>)
12. HPA (2009) Factsheet on glandular fever. Health Protection Agency. www.hpa.org.uk. Free Fulltext (http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947411827). Isaacs D. and Jones C. (2003) EBV. In: McIntosh, N., Helms, P. and Smyth, R. (Eds.) *Forfar & Arneil's textbook of pediatrics*. 6th edn. London: Churchill Livingstone. 1418
13. Johannsen E.C., Kaye K.M. (2009) EpsteinBarr virus (infectious mononucleosis, EpsteinBarr virus-associated malignant disease, and other diseases). In: Mandell, G.L., Bennett, J.E. and Dolin, R. (Eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease*. 7th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone. Chapter 139.
14. Katz B.Z., Shiraishi Y., Mears C.J. et al. (2009) Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 124(1), 189193. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564299>). Free Fulltext (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756827/?tool=pubmed>).
15. Lennon P., Crotty M., Fenton J. (2015) Infectious mononucleosis (clinical review). *BMJ*350(), h1825.
16. Litman N., Baum S.G. (2006) Chapter 154: mumps virus. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Online. 6th edn. Elsevier. www.ppidonline.com
17. Merck (2013) Infectious mononucleosis. Merck Manual. www.merck.com. Free Fulltext (<https://www.merckmanuals.com/professional/infectiousdiseases/herpesviruses/infectiousmononucleosis>)
18. MHRA (2011) Press release: more exact paracetamol dosing for children to be introduced. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. www.mhra.gov.uk. Free Fulltext (<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON120251>)
19. Monem S.A., O'Connor P.F., O'Leary T.G. (1999) Peritonsillar abscess and infectious mononucleosis: an association or a different presentation of the same condition. *Irish Medical Journal*. 92(2), 278280. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360113>)
20. NICE (2008) Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults (NICE guideline). Replaced by CG177. Clinical guideline 59. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk. Free Fulltext (<http://guidance.nice.org.uk/CG59>)
21. NICE (2009a) Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis (NICE guideline).
22. Clinical guideline 79. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk. Free Fulltext (<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG79/NiceGuidance/pdf/English>)
23. NICE (2009b) Low back pain: early management of persistent nonspecific low back pain (NICE guideline). Clinical guideline
24. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk Free Fulltext (<http://guidance.nice.org.uk/CG88/NiceGuidance/pdf/English>)
25. NICE (2013) Key therapeutic topics medicines management options for local implementation. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk. Free Fulltext (<http://www.nice.org.uk/mpc/keytherapeutictopics/KeyTherapeuticTopics.jsp>)
26. NPC (2011) Key therapeutic topics 2010/11 Medicines management options for local implementation. National Prescribing Centre. www.npc.nhs.uk. Free Fulltext (http://www.npc.nhs.uk/qipp/key_therapeutics_topics.php)
27. NPC (2012) Key therapeutic topics medicines management options for local implementation. National Prescribing Centre. www.npc.nhs.uk. Free Fulltext (http://www.npc.nhs.uk/qipp/resources/Key_therapeutic_topics_Medicines_Management_for_local_implementation_April_2012.pdf)
28. Okano M., Matsumoto S., Osato T. et al. (1991) Severe chronic active EpsteinBarr virus infection syndrome. *Clinical Microbiology Reviews*. 4(1), 129135. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848476>). Free Fulltext (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358181/>)
29. Back to top Pagana K.D., Pagana T.J. (Eds.) (2002) *Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests*. 2nd edn. London: Mosby.

30. PHE (2014) Guidance on infection control in schools and other childcare settings. 2014006. Public Health England. www.gov.uk. Free Fulltext (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/353953/Guidance_on_infection_control_in_schools_11_Sept.pdf)
31. Putukian M., O'Connor F.G., Stricker P. et al. (2008) Mononucleosis and athletic participation: an evidencebased subject review. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 18(4), 309315. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614881>)
32. Richardson M., Elliman D., Maguire H. et al. (2001) Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 20(4), 380391. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11332662>)
33. Rogers M. (2012) Acute infectious mononucleosis: a review for urgent care physicians. *American Journal of clinical medicine*. 9(2), 8891. Free Fulltext (<http://www.aapsus.org/wpcontent/uploads/aim88.pdf>)
34. SIGN (2010) Management of sore throat and indications for tonsillectomy: a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk. Free Fulltext (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/117/index.html>)
35. Smellie W.S.A., Forth J., Smart S.R.S. et al. (2007) Best practice in primary care pathology: review 7. *Journal of Clinical Pathology*. 60(5), 458465. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046843>). Free Fulltext (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994553/>)
36. Straus S.E. (2006) Chapter 136: human herpesvirus types 6 and 7. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Online. 6th edn. Elsevier. www.ppidonline.com
37. White P.D., Thomas J.M., Amess J. et al. (1998) Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *British Journal of Psychiatry*. 173(6), 475481. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9926075>)

21st Annual World Congress on Pediatrics

March 27–28, 2020 Barcelona, Spain

Theme: Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research

Pediatrics 2020 conference will focus on the latest and exciting innovations in all the areas of Pediatrics research. This year's annual congress highlights the theme, «Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research» which reflects the innovative progress in Pediatric disease research. The conference includes child health care workshops, symposiums, special keynote sessions conducted by eminent and renowned speakers who excel in the field of pediatrics which include the topics pediatric immunology, pediatric hematology and oncology, pediatric allergy, pediatric cardiology, pediatric neurology, pediatric psychology, pediatric emergencies etc. This International Pediatric Conference also encourages the active participation of young student researchers as we are hosting Poster Award Competition and Young research Forum at the conference venue.

Target Audience for Pediatrics Conferences:

- Pediatricians
- Health Practitioners
- Pediatric Associations and Societies
- Primary Care Physicians
- Nurses, Family physicians
- Physician assistants
- Neonatologists
- Research Institutes
- Educational Institutes
- Nutrition based companies
- Pharmaceutical companies engaged in manufacturing, development and commercialization of drugs and surgical equipment's

Abstract Submission / Registration

peditrics@pediatricsconferences.com

General Queries

peditrics@pediatricsconferences.com

Sponsors / Exhibiting / Advertising

peditrics@eventsupporting.org

<https://pediatrics.conferenceseries.com/>

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

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

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

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

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

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

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

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

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

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

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

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія



АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНИЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті лівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті лівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання¹.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліт, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксициліну-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліт; внутрішньочеревні інфекції;

інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання².** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції².** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, аперічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестагічна жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустулоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксициліну-К 1000 та Амоксициліну-К 625. 2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксициліну-К, Амоксициліну-К 625 та Амоксициліну-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів). Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксициліну-К 1000; Амоксициліну-К 625; Амоксициліну-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.Л.: № UA/10656/01/01 необмежений з 2012.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 19.11.19.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Йодомарин®

калію йодид



ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*

**ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ
ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:**



• у період вагітності; • у період годування груддю; • у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200).

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмалгліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Противоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів. ** Згідно даних роздільного аудиту Системи дослідження ринку «Фармаексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2018 р. Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Йодомарин® 100 та Йодомарин® 200 та проконсультуйтеся з лікарем. UA_Jod_04-2019_V1_Press. Затверджено до друку 30.01.2019 р.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я