

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

7(111)/2020
Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

квітень

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

27

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалМЕД»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

30 ГАЛ-ЕКСПО®
ВИСТАВКОВИЙ СЕЗОН®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/



SCHONEN

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

Флікс^{Flix}

спрей назальний, суспензія
мометазону фуuratoу 50 мкг

Потужна протизапальна дія
Протиалергічний ефект²
Відсутність системної дії³

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

Флікс - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) • **Склад:** діюча речовина: мометазону фуuratoу; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуuratoу моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуuratoу. **Лікарська форма.** Спрей назальний, суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Фармакологічні властивості.** Мометазону фуuratoу – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуuratoу виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** Носова кровотечка, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. **Умови відпуску.** За рецептом.

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

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.9 from 11.11.2020

Passed for printing 27.11.2020

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.28.11/01 from 28.11.2020
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

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

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Sherpa Romeo, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

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

Kyiv 2020

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проєкту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Козьяквін 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.І. (Москва, Росія)
Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пілософ В. (Софія, Болгарія)

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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 академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 11.11.2020, протокол №9

Підписано до друку 27.11.2020

Адреса для листування:

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 28.11/01 від 28.11.2020
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Sherpa Romeo, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, «Джерело».

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

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

Київ 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

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(111)/2020

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЇ

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА

Марушко Р.В.

**Стандарти доброчесності та незалежності
в акредитованій безперервній освіті**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ортеменка Є.П., Тарнавська С.І., Краснова Т.В.
**Діагностична та предикторна роль окремих
параклінічних маркерів у диференційній
діагностиці гострих інфекційно-запальних
процесів нижніх дихальних шляхів у дітей**

Абдужабарова З.М., Камилова А.Т.
**Значение генетических факторов
в развитии целиакии
у детей узбекской популяции**

*Похилько В.І., Козакевич О.Б., Козакевич В.К.,
Зюзіна Л.С., Мелашченко О.І.*
**Визначення предикторів ризику затримки
статокінетичного розвитку і поліморфізму генів
GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та ENOS
у передчасно народжених дітей з дуже
і надзвичайно малою масою тіла при народженні**

Оболонська О.Ю.
**Перинатальні фактори ризику
та клінічні особливості гемодинамічно
значущої відкритої артеріальної протоки
в недоношених новонароджених**

ОГЛЯДИ

Маменко М.Є.
**Йодний дефіцит у світі та в Україні:
поточний стан проблеми**

CONTENT

6 ANNIVERSARIES

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

6 *Marushko R.V.*
**Standards for Integrity and Independence
in Accredited Continuing Education**

ORIGINAL ARTICLES

14 *Ortemenka Ye.P., Tarnavska S.I., Krasnova T.V.*
**Diagnostic and predictor role of some paraclinical
markers in the differential diagnosis of acute infec-
tious-inflammatory processes of the lower respira-
tory tract in children**

22 *Abdujabarova Z.M., Kamilova A.T.*
**The importance of genetic factors
in the development of celiac disease
in children of the Uzbek population**

28 *Pokhilko V.I., Kozakevich E.B., Kozakevich V.K.,
Zyuzina L.S., Melashchenko E.I.*
**Determination of risk predictors of statokinetic
development delay and polymorphism of GSTP1,
GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 AND ENOS genes
in premature children with very low and extremely
low birth weight**

34 *Obolonska O.U.*
**Perinatal risk factors and clinical
features of hemodynamically
significant patent
ductus arteriosus in premature infants**

REVIEWS

40 *Mamenko M.E.*
**Iodine Deficiency in the World and in Ukraine:
Current State of the Problem**

Власов О.О.
Сучасне вирішення проблеми знеболювання в новонароджених із некротизуючим ентероколітом

Мищенко О.Я.
Мукоактивні фітопрепарати з екстрактом плюща в педіатрії: ефективність, безпечність та економічна доцільність

Мочульська О.М., Глушко К.Т.
Особливості клінічного перебігу алергодерматозів у дітей (огляд літератури)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Березенко В.С., Михайлюк Х.З.
Синдром Жубера як причина холестазу в дітей

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Цимбаліста О.Л.
Синдром внутрішньоальвеолярної кровотечі при окремих орфанних захворюваннях з ураженням легень у дітей (лекція)

ПЕДАГОГІКА

Лісецька І.С.
Дистанційна форма навчання студентів-медиків як виклик сьогодення

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

«Оцінка тяжкості стану в педіатрії».
Клінічна настанова, заснована на доказах

47 *Vlasov O.O.*
Modern solution to the problem of pain relief in newborns with necrotizing enterocolitis

53 *Mishchenko O.Ya.*
Mucoactive phytopreparations with ivy extract in pediatrics: efficacy, safety and economic feasibility

58 *Mochulska O.M., Hlushko K.T.*
Peculiarities of the clinical course of allergic dermatoses in children (literature review)

CLINICAL CASE

64 *Berezenko V.S., Mikhailyuk H.Z.*
Joubert's syndrome as a cause of cholestasis in children

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

72 *Цимбаліста О.Л.*
Синдром внутрішньоальвеолярного кровотечення при деяких орфанних захворюваннях з ураженням легень (лекція)

PEDAGOGY

81 *Lisetska I.S.*
Distance form of learning medical students as a challenge of today

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

Assessment of the severity of the condition in pediatrics. Evidence-based Clinical Guidelines

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**

Вітаємо Галину Михайлівну Тебенчук!



15 листопада 2020 року виповнилося 95 років від дня народження відомого українського педіатра, доктора медичних наук, професора Тебенчук Галини Михайлівни.

Пані Галина довгі роки плідно працювала в Київському інституті удосконалення лікарів. Учениця професорів Городецької Е.Г. і Сігалова Д.Л. Галина Михайлівна очолювала кафедру педіатрії № 2 (1974–1990 рр.), кафедру педіатрії № 3 (1991–1992 рр.). Протягом тривалого часу була деканом терапевтичного факультету і фундатором деканату педіатричного факультету (1983–1985 рр.).

Основні напрями наукової діяльності професора Тебенчук Г.М.: дитяча пульмонологія, кардіологія, гастроентерологія та нефрологія. Під її керівництвом виконано 2 докторські та 5 кандидатських дисертацій; учні: професор Гудзенко Ж.П., професор Лукашук В.Д., професор Бекетова Г.В., доцент Орлюк І.Б., доцент Головатюк Л.М. З 1993 року Галині Михайлівні Тебенчук за вагомий внесок у розвиток вітчизняної педіатрії присуджено довічно стипендію Президента України.

Галина Михайлівна — надзвичайно інтелегентна людина, поєднання таланту та професіоналізму. Це керівник із власним досвідом і глибокими знаннями. Співробітники кафедри та лікарні завжди виявляли глибоку повагу до неї. Шляхетність, висока мораль і вроджений патріотизм — усе це передавалося оточуючим.

**Сердечно вітаємо Галину Михайлівну зі славним ювілеєм!
Зичимо доброго здоров'я, гарного настрою, довгих років життя,
радість, миру в душі, реалізації всіх планів та задумів ювілярки;
хай її учні та послідовники і надалі продовжують професійні
та моральні започаткування, посіяні Тебенчук Галиною Михайлівною
на ниві медичної науки й медицини дитинства.**

З повагою та найкращими побажаннями — колектив співробітників Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (ректор, академік НАМН України, професор Вороненко Ю.В.), редакції журналу «Сучасна педіатрія. Україна» (професор Бережний В.В.), вдячні учні (професор Лукашук В.Д., професор Бекетова Г.В.).

УДК 614.254+658.562+159.922

Р.В. Марушко

Стандарти доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 7-13. doi 10.15574/SP.2020.111.7

For citation: Marushko RV. (2020). Standards for integrity and independence in accredited continuing education. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 7-13. doi 10.15574/SP.2020.111.7

Висвітлено повідомлення про створення нових «Стандартів доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті» Акредитаційною радою безперервної медичної освіти (Accreditation Council for Continuing Medical Education, ACCME, USA). Ці стандарти еволюціонували зі «Стандартів комерційної підтримки: стандартів забезпечення незалежності діяльності безперервної медичної освіти», уперше прийнятих у 1992 р. та оновлених у 2004 р. Метою перегляду було впорядкувати, уточнити та модернізувати стандарти для забезпечення їх постійної актуальності та ефективності в мінливих умовах охорони здоров'я. Стандарти розраховані для виконання провайдерами, акредитованими ACCME.

Стандарти призначені: гарантувати, що акредитована безперервна освіта відповідає потребам пацієнтів та громадськості; надавати медичним працівникам лише точні, зважені, науково-обґрунтовані рекомендації; запевнити медичних працівників та колективи, що вони можуть довіряти акредитованій безперервній освіті, яка допомагає їм у забезпеченні безпечної, ефективної, економічно вигідної, співчутливої допомоги, яка базується на передовому досвіді та науково-обґрунтованих доказах; створити чітке, нездоланне розділення між акредитованою системою безперервної освіти та компаніями медичної промисловості.

Ця інформація наведена для ознайомлення медичного співтовариства України і становить інтерес для всіх, хто безпосередньо задіяний у наданні безперервної медичної освіти медичним фахівцям у рамках безперервного професійного розвитку, особливо акредитаційним органам.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: акредитована безперервна освіта, безперервний професійний розвиток, медичні фахівці.

Standards for integrity and independence in accredited continuing education

R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The article highlights the report on the development of new standards «Standards for Integrity and Independence in Accredited Continuing Education» by Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME, USA). These standards have evolved from the «Standards for Commercial Support: «Standards to Ensure Independence in CME Activities», which were first adopted in 1992 and updated in 2004. The goal of the revision process was to streamline, clarify, modernize the Standards, and ensure their continued relevance and effectiveness in the changing healthcare environment.

Standards are designed to: ensure that accredited continuing education serves the needs of patients and the public; present learners with only accurate, balanced, scientifically justified recommendations; assure healthcare professionals and teams that they can trust accredited continuing education to help them deliver safe, effective, cost-effective, compassionate care that is based on best practice and evidence; create a clear, unbridgeable separation between accredited continuing education and marketing and sales.

This information is presented to the medical community of Ukraine, it is of interest to all those directly involved in providing continuing medical education to medical professionals in the framework of continuing professional development, especially to accreditation bodies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: accredited continuing education, continuous professional development, medical specialists.

Стандарты доброчесности и независимости в аккредитованном непрерывном образовании

Р.В. Марушко

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

Представлено сообщение о создании новых «Стандартов доброчесности и независимости в аккредитованном непрерывном образовании» Аккредитационным советом непрерывного медицинского образования (Accreditation Council for Continuing Medical Education, ACCME, USA). Эти стандарты являются обновлением «Стандартов коммерческой поддержки: стандартов обеспечения независимости деятельности непрерывного медицинского образования», впервые утвержденных в 1992 г. и пересмотренных в 2004 г. Целью пересмотра было упорядочить, уточнить и модернизировать стандарты для обеспечения их постоянной актуальности и эффективности в меняющихся условиях здравоохранения. Стандарты рассчитаны для выполнения провайдерами, аккредитованными ACCME.

Стандарты предназначены для того чтобы: гарантировать, что аккредитованное непрерывное образование отвечает потребностям пациентов и общественности; предоставлять медицинским работникам только точные, взвешенные, научно обоснованные рекомендации; заверить медицинских работников и коллективы в том, что они могут доверять аккредитованному непрерывному образованию, которое помогает им в обеспечении безопасной, эффективной, экономически выгодной, сочувственной помощи, основанной на передовом опыте и научно-обоснованных доказательствах; создать четкое, непреодолимое разделение между аккредитованной системой непрерывного образования и медицинской промышленностью.

Эта информация представлена для ознакомления медицинского сообщества Украины и представляет интерес для всех, кто непосредственно задействован в предоставлении непрерывного медицинского образования медицинским специалистам в рамках непрерывного профессионального развития, особенно аккредитационным органам.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аккредитованное непрерывное образование, непрерывное профессиональное развитие, медицинские специалисты.

Вступ

Професіонали охорони здоров'я визначаються не лише досвідом, але й прагненням служити іншим, яке вище за власні інтереси. Коли люди стають спеціалістами охорони здоров'я, вони зобов'язані дотримуватися професійних та етичних стандартів, діяти в інтересах пацієнта, захищати його від заподіяння шкоди та поважати, усвідомлюючи власний вибір і сприяючи справедливості в охороні здоров'я.

Хоча інтереси охорони здоров'я та бізнесу іноді розходяться, вони є законними, і співпраця між медичними працівниками та медичною промисловістю, як свідчить практика, сприяє суттєвому поліпшенню медичної допомоги пацієнтам. Оскільки медичні працівники є законними уповноваженими використання ліків і медичних приладів, а також довіреними особами в консультуванні пацієнтів, вони повинні захищати своє навчальне середовище від впливу медичної промисловості, щоб гарантувати вірність своїм етичним зобов'язанням.

Як розпорядник навчального середовища для медичних працівників, акредитоване співтовариство безперервної освіти відіграє важливу роль у навігації складних взаємовідносин між медичною промисловістю і медичною спільнотою. Організації, акредитовані для забезпечення безперервної освіти, відомі як акредитовані провайдери, несуть відповідальність за забезпечення доступу медичних працівників до навчальної діяльності та розвитку практичних навичок, які заслуговують на довіру та базуються на найліпших практиках і високоякісних доказах. Ця діяльність має відповідати потребам пацієнтів, а не інтересам медичної промисловості.

Незалежність є основою акредитованої безперервної освіти. Ця освіта має надавати медичним працівникам захищений простір для вивчення, викладання та участі в наукових обговореннях, вільний від впливу організацій, які можуть мати наміри включити комерційні упередження в освіту.

Рада з Акредитації безперервної медичної освіти виступає як розпорядник «Стандартів доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті», розроблених для застосування в акредитованій безперервній освіті у всіх медичних професіях. Стандарти призначені:

- гарантувати, що акредитована безперервна освіта відповідає потребам пацієнтів та громадськості;

- надавати медичним працівникам лише точні, зважені, науково-обґрунтовані рекомендації;
- запевнити медичних працівників і колективи, що вони можуть довіряти акредитованій безперервній освіті, яка допомагає їм у забезпеченні безпечної, ефективної, економічно вигідної, співчутливої допомоги, яка базується на передовому досвіді та науково-обґрунтованих доказах;
- створити чітке, нездоланне розділення між акредитованою системою безперервної освіти та компаніями медичної промисловості.

«Стандарти доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті» еволюціонували зі «Стандартів комерційної підтримки: стандартів забезпечення незалежності діяльності безперервної медичної освіти», уперше прийнятих у 1992 р. та оновлених у 2004 р. Метою перегляду було впорядкувати, уточнити та модернізувати стандарти для забезпечення їх постійної актуальності та ефективності в мінливих умовах охорони здоров'я.

Розробка нових стандартів проводилась Акредитаційною радою безперервної медичної освіти (Accreditation Council for Continuing Medical Education, ACCME, USA) і продовжувалася 2 роки. У ході всеохоплюючого процесу діалогу та побудови консенсусу із зацікавленими сторонами, на підставі отриманих пропозицій розробили проєкт стандартів, представлений для обговорення у січні 2020 р. Відмічено, що оновлені стандарти стали простішими, зрозумілішими та відповідають головній меті — забезпечувати доброчесність і незалежність акредитованої безперервної освіти. У грудні 2020 р. ACCME опублікувала кінцеву версію нових стандартів.

Нові терміни

У ході обговорення та підготовки «Стандартів доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті» ACCME замінила деякі терміни відповідно до контексту нових стандартів.

- **Прийнятна організація:** організація, яка має право на акредитацію в системі ACCME.
- **Неприйнятна організація:** організація, яка не має права на акредитацію. Ця організація в «Стандартах комерційної підтримки: стандарти забезпечення незалежності діяльності безперервної медичної освіти» називалася «комерційним інтересом».

Новий термін покликаний пояснити, що право на акредитацію базується не на тому, чи є організація комерційною чи некомерційною, а на основі її місії та діяльності.

- **Пом'якшення:** термін «пом'якшення» вжитий замість «вирішення» в розділі, що стосується відповідних фінансових відносин, аби пояснити, що акредитовані провайдери повинні пом'якшувати потенційний вплив цих відносин на акредитовану безперервну освіту. Очікування кінцевого результату вирішення фінансових відносин не змінилося, лише термін, що вживається для опису процесу.
- **Акредитована безперервна освіта:** термін «акредитована безперервна освіта» вжитий замість «безперервна медична освіта», включаючи всі медичні професії. Ми вводимо цей термін, щоб чітко розмежовувати акредитованих та неакредитованих провайдерів і акредитовану та неакредитовану освіту.

Прийнятність / право організацій на акредитацію

АССМЕ прагне забезпечити, щоб акредитована безперервна освіта (1) надавала слухачам лише точні, зважені, науково-обґрунтовані рекомендації та (2) захищала слухачів від рекламної діяльності, маркетингу та комерційних упереджень. З цією метою АССМЕ встановила такі рекомендації щодо типів організацій, які мають право бути акредитованими. АССМЕ на власний розсуд визначає, яким організаціям надається акредитація АССМЕ.

Типи організацій, які можуть бути акредитовані в системі АССМЕ

Організації, які мають право на акредитацію в системі АССМЕ (**прийнятні організації**), є ті, місія та діяльність яких: (1) надання клінічних послуг безпосередньо пацієнтам; або (2) освіта медичних працівників; або (3) виконання функції довіреної особи для пацієнтів, громадськості чи населення в цілому; та інші прийнятні організації. Приклади таких організацій:

- медичні професійні організації на правах членства;
- медичні лікувальні заклади;
- страхові компанії;
- видавничі та освітні компанії;
- школи медицини або медичні;
- університети;
- державні чи військові установи;

- юридичні фірми в галузі охорони здоров'я.

Типи організацій, які не можуть бути акредитовані в системі АССМЕ

Організації, які не мають права на акредитацію в системі АССМЕ (**неприйнятні організації**), є такі, основним видом діяльності яких є виробництво, маркетинг, продаж, перепродаж або розповсюдження медичних продуктів, що використовуються пацієнтами. Приклади таких організацій:

- рекламні, маркетингові та посередницькі компанії, чий клієнти належать до неприйнятних організацій;
- біомедичні стартапи, які розпочали процес реєстрації в державних органах;
- фармацевтичні компанії;
- виробники та дистриб'ютори медичних пристроїв;
- виробники, дистриб'ютори або продавці медичних продуктів харчування та дієтичних добавок.

Власники та співробітники неприйнятних компаній

Власники і працівники організацій, що не мають права на акредитацію, вважаються такими, які мають фінансові відносини, що є нерозв'язними, і тому мають бути вилучені з участі як планувальники чи професорсько-викладацький склад, а також не повинні мати права впливати або контролювати будь-який аспект планування, надання або оцінки акредитованої безперервної освіти.

Стандарти доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті

Стандарт 1: Зміст має бути обґрунтованим
Стандарт 1 відноситься до всіх акредитованих організацій, які займаються безперервною освітою.

Акредитовані провайдери несуть відповідальність за те, щоб їхня освіта була обґрунтованою та збалансованою, а будь-який клінічний зміст відповідав безпечному та ефективному догляду за пацієнтами.

1. Усі рекомендації щодо догляду за пацієнтами в акредитованій системі безперервного навчання мають базуватися на досягненнях сучасної науки, клінічному досвіді та науково-обґрунтованих доказах, які надають достатньо збалансоване уявлення про діагностичні та терапевтичні можливості.

2. Усі наукові дослідження, на які посилаються, про які повідомляють або які викори-

стовують в акредитованій освіті для підтримки або обґрунтування рекомендацій щодо догляду за пацієнтом, мають відповідати загально-визнаним стандартам експериментального дизайну, збору даних, аналізу та інтерпретації.

3. Хоча акредитована безперервна освіта є відповідним місцем для обговорення, дискусій та вивчення нових тем і наукових даних, які вивчаються, вони мають бути чітко окреслені як такі в рамках програм та індивідуальних презентацій. Акредитовані провайдери повинні включати ці теми в освітню діяльність, але без пропаганди та просування практик, які на даному етапі не достатньо підтверджені науковими дослідженнями та клінічними спостереженнями.

4. Організації не можуть бути акредитовані, якщо використовують ненаукові підходи до діагностики або терапії, або якщо їхня освітня діяльність сприяє рекомендаціям, лікуванню або способам надання медичної допомоги, які мають ризики або небезпеки, що перевищують користь або є неефективними в лікуванні пацієнтів.

Стандарт 2: Запобігання комерційному упередженню та маркетингу в акредитованій безперервній освіті

Стандарт 2 відноситься до всіх акредитованих організацій, які займаються безперервною освітою.

Акредитована безперервна освіта має захищати слухачів від комерційних упереджень та маркетингу.

1. Акредитований провайдер повинен забезпечити, щоб усі рішення, пов'язані з плануванням, вибором викладачів, проведенням та оцінкою акредитованої освіти, приймалися без будь-якого впливу або участі власників і працівників компаній, які не мають права бути акредитованими.

2. Акредитована освіта має бути вільною від маркетингу або продажу продукції чи надання послуг. Під час акредитованої освіти викладачі не повинні активно рекламувати та продавати продукцію або надавати послуги, які задовольняють їхні професіональні або фінансові інтереси.

3. Акредитований провайдер не повинен надавати імена або контактну інформацію учнів компаніям, які не мають права бути акредитованими, або її агентам без персональної згоди учня.

Стандарт 3: Виявлення, вирішення / пом'якшення та розкриття відповідних фінансових відносин

Стандарт 3 відноситься до всіх акредитованих організацій, які займаються безперервною освітою.

Багато медичних працівників перебувають у фінансових відносинах із компаніями, які не мають права на акредитацію. Але ці організації не повинні впливати на акредитовану безперервну освіту. Акредитований провайдер відповідає за виявлення відповідних фінансових відносин між особами, які беруть участь у плануванні й підготовці навчального змісту, та компаніями, що не відповідають вимогам акредитації, та контролює ці відносини, попереджаючи внесення комерційних упереджень в освіту.

Отримання будь-якої суми визначається як фінансові відносини, якщо освітній зміст пов'язаний із напрямками діяльності або продукцією компанії, яка не відповідає вимогам акредитації.

Акредитовані провайдери повинні виконувати такі кроки в розробці акредитованої безперервної освіти. Винятки наведені в кінці Стандарту 3.

1. **Збір інформації:** Необхідно зібрати інформацію за останні 24 місяці від усіх учасників, у тому числі викладачів, хто контролює та бере участь у підготовці навчального контенту про всі їхні фінансові відносини з компаніями, які не мають права на акредитацію. Мінімальний фінансовий поріг або мінімальний обсяг отримання коштів відсутній; фізичні особи повинні розкривати всі фінансові відносини, незалежно від суми, з компаніям, які не мають права на акредитацію. Фізичні особи повинні розкривати інформацію незалежно від їхньої точки зору на відповідність відносин щодо освіти.

Розкриття інформації про фінансові відносини має включати:

а. Назву компанії, що не відповідає вимогам акредитації, з якою фізична особа має фінансові відносини.

б. Характер фінансових відносин. У фінансових відносинах може бути працівник, дослідник, консультант, радник, спікер, незалежний підрядник (включаючи контрактне дослідження), отримувач авторського гонорару або винагородження за патент, особа, яка несе виконавчу роль і має власницький інтерес. Також слід розкрити наявність заощаджень і заохочення службовців; а диверсифіковані

пайові фонди розкривати не потрібно. Фінансування досліджень від компаній, які не мають права на акредитацію, має розкриватися керівником або відповідальним виконавцем дослідження, навіть якщо установа цієї особи отримує грант на дослідження та управляє грантовими коштами.

2. Відсторонення власників або працівників компаній, які не мають права на акредитацію: Перегляньте інформацію про фінансові відносини, щоб визначити осіб, які є власниками або працівниками компанії, що не має права на участь в акредитованій освіті. Ці особи повинні бути відсторонені від контролю за змістом освітніх заходів або участі в них як планувальники або викладачі акредитованої освіти. Є три винятки з цього відсторонення – працівники компаній, що не мають права на акредитацію, можуть брати участь як планувальники або викладачі в таких конкретних ситуаціях:

а. Коли зміст освітнього заходу не пов'язаний з напрямками діяльності або продукцією їхньої компанії.

б. Коли зміст акредитованої діяльності обмежується базовими науковими дослідженнями, такими як доклінічні дослідження та розробка лікарських засобів, або методологією досліджень, і вони не дають рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам.

в. Коли вони беруть участь тільки як технічні працівники, що навчають правильному та безпечному використанню медичного обладнання.

3. Визначення наявності фінансових відносин: Перегляньте інформацію про фінансові відносини, щоб визначити, які з них в наявності. Фінансові відносини наявні, якщо освітній зміст, що контролює фізична особа, пов'язаний із напрямками діяльності або продукцією компанії, що не має права бути акредитованою.

4. Вирішення фінансових відносин: Необхідно вжити заходів для запобігання комерційного упередження змісту за участю тих осіб, які мають відповідні фінансові відносини.

а. Необхідно вирішувати фінансові відносини ще до того, як особи починають виконувати свої обов'язки, при цьому заходи мають відповідати ролі особи в освітній діяльності. Наприклад, для планувальників заходи будуть відрізнятися від заходів для викладачів, при цьому заходи мають здійснюватися до початку планування.

б. Необхідно документувати кроки, вжиті для вирішення відповідних фінансових відносин.

5. Інформування слухачів про відповідні фінансові відносини: Розкриття інформації слухачам про фінансові відносини має містити таке:

а. Імена осіб, що мають відповідні фінансові відносини.

б. Назви компаній, які не відповідають вимогам акредитації, з якими ці особи мають стосунки.

в. Характер відносин.

г. Заява про прийняття відповідних заходів щодо виявлених фінансових відносин.

Визначення компаній, які не мають права на акредитацію, лише за їхніми назвами. Розкриття інформації для тих, хто навчається, не має включати корпоративні логотипи чи логотипи компаній, комерційні назви чи повідомлення про продуктову лінійку.

Інформування про відсутність відповідних фінансових відносин. Інформуйте тих, хто навчається, про планувальників, викладачів та інших, хто контролює або готує зміст освітніх заходів (як окремо, так і групою) про відсутність відповідних фінансових відносин із компаніями, які не мають права на акредитацію.

Перш ніж займатись акредитованою освітою, слухачі повинні отримати інформацію про розкриття фінансових відносин у форматі, який можна перевірити під час проведення освітніх заходів.

Винятки: Акредитованим постачальникам не потрібно виявляти, вирішувати або розкривати відповідні фінансові відносини для будь-якого з таких видів діяльності:

1. Акредитована освіта, яка не є клінічною, наприклад, навчання лідерським навичкам чи навичкам спілкування.

2. Акредитована освіта, де група слухачів контролює зміст, наприклад спонтанна бесіда між однолітками.

3. Акредитована самостійна освіта – коли слухачі контролюють свою освіту та самостійно оцінюють досягнуті результати, наприклад навчання на основі викладання, удосконалення чи особистого плану розвитку. Коли акредитовані провайдери слугують джерелом інформації для самостійного навчання учнів, вони повинні спрямовувати учнів лише до ресурсів та методів навчання, які не контролюються компаніями без права бути акредитованими.

Стандарт 4: Управління комерційною підтримкою належним чином

Стандарт 4 застосовується лише до акредитованих провайдерів безперервної освіти, які отримують комерційну підтримку від компаній, що не мають права на акредитацію.

Акредитовані провайдери, які вирішили прийняти комерційну підтримку (визначається як фінансова підтримка або підтримка в натуральній формі від компаній, які не мають права на акредитацію), відповідають за забезпечення незалежності освіти від цих компаній, і що підтримка не призведе до комерційного упередження чи комерційного впливу на освіту. Підтримка не має на увазі встановлення фінансових відносин між компанією, що не має права на акредитацію, і тими особами, які беруть участь в освітньому процесі (планування, викладання) та контролюють його.

1. Прийняття рішень та виплати. Акредитований провайдер повинен приймати всі рішення щодо отримання та розподілу коштів комерційної підтримки.

а. Компанії, які не мають права бути акредитованими, не повинні безпосередньо оплачувати будь-які пов'язані з освітою або слухачами витрати.

б. Акредитований провайдер може використовувати комерційну підтримку лише для фінансування гонорарів або дорожніх витрат планувальників, викладачів та інших, які контролюють підготовку змісту.

в. Акредитований провайдер не повинен використовувати комерційну підтримку для оплати проїзду, проживання, гонорарів чи особистих витрат для окремих слухачів чи груп слухачів.

г. Акредитований провайдер може використовувати комерційну підтримку для покриття або зниження вартості навчання для всіх слухачів.

2. Угода. Строки, умови та цілі комерційної підтримки повинні бути задокументовані в угоді між компанією, яка не має права бути акредитованою, та акредитованим провайдером. Угода повинна бути укладена до початку акредитованої освіти. Акредитований провайдер може підписати існуючу угоду між акредитованим провайдером і комерційною підтримкою, вказавши, що він приймає умови та обсяг комерційної підтримки, яку він отримає.

3. Підзвітність. Акредитований провайдер має вести облік кількості або виду отриманої комерційної підтримки та способу її використання, а також представити цю бухгал-

терську звітність на запит органу, який акредитує, або компанії, яка надала комерційну підтримку.

4. Розкриття фінансових відносин слухачам. Акредитований провайдер повинен розкрити слухачам назву компанії, яка не має права бути акредитованою, та надала комерційну підтримку, а також характер підтримки до початку навчання. Розкриття інформації не має включати корпоративні логотипи або логотипи компаній, комерційні назви продуктів тощо.

Стандарт 5: Управління допоміжними видами діяльності, що пропонуються в поєднанні з акредитованою безперервною освітою

Стандарт 5 застосовується лише тоді, коли маркетинг здійснюється компаніями, які не мають права бути акредитованими, або неакредитована освіта пов'язана з акредитованою безперервною освітою.

Акредитовані провайдери несуть відповідальність за те, щоб освіта була відокремлена від маркетингу компаній, які не відповідають вимогам акредитації, включаючи рекламу, продаж, виставки та просування продукції, та від неакредитованої освіти, яка пропонується разом з акредитованою системою безперервної освіти.

1. Домовленості, що дозволяють компаніям, які не відповідають критеріям акредитації, організувати маркетинг або виставки, у співпраці з акредитованою освітою, не повинні:

а. Впливати на будь-які рішення, пов'язані з плануванням, проведенням та оцінкою освітніх заходів.

б. Втручатися в проведення освітніх заходів.

в. Бути умовою надання фінансової або натуральної підтримки від компаній, що не мають права на акредитацію.

2. Акредитований провайдер повинен забезпечити, щоб слухачі легко розрізняли акредитоване навчання та інші види діяльності.

а. **«Живі» заходи безперервної освіти:** маркетинг, виставки та неакредитована освіта, розроблена компанією, яка не відповідає вимогам акредитації, не повинні відбуватися в рамках освітньої діяльності протягом 30 хв до або після акредитованих освітніх заходів. Діяльність, яка є частиною освітнього заходу, але не акредитована як безперервна освіта, має бути чітко окреслена та повідомлена слухачам як така.

б. **Друковані матеріали, робота в мережі Інтернет або в цифровому форматі безперервної освіти:** Слухачі не повинні отримувати

маркетингові послуги під час участі в акредитованій освітній діяльності. Вони повинні тільки брати участь в акредитованій освіті без нав'язування їм реклами товарів.

в. **Навчальні матеріали, які є частиною акредитованої освіти** (наприклад, слайди, тези, роздаткові матеріали, механізми оцінки або інформація про фінансові відносини), не мають містити маркетингу, розробленого компанією, яка не відповідає критеріям акредитації, або корпоративних та комерційних логотипів, торгових назв товарів.

г. Інформація, що поширюється в рамках акредитованої освіти, яка не включає навчальний зміст (розклади проведення заходів або логістична інформація), може включати маркетинг від компанії, які не відповідають критеріям акредитації.

3. Компанії, які не мають права на акредитацію, не можуть надавати слухачам акредитовану освіту або поширювати її.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. ACCME. (2020). Standards for Integrity and Independence in Accredited Continuing Education. Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME). USA. Accessed 16 December 2020. URL: <https://www.accme.org/accreditation-rules/standards-for-integrity-independence-accredited-ce>.

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 4841871. <http://orcid.org/0000000178551679>.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2020 р., прийнята до друку 6.11.2020 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Є.П. Ортеменка, С.І. Тарнавська, Т.В. Краснова

Діагностична та предикторна роль окремих параклінічних маркерів у диференційній діагностиці гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів у дітей

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 14-21. doi 10.15574/SP.2020.111.14

For citation: Ortemenka YeP, Tarnavska SI, Krasnova TV. (2020). Diagnostic and predictor role of some paraclinical markers in the differential diagnosis of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 14-21. doi 10.15574/SP.2020.111.14

Діагностика гострих інфекційно-запальних процесів нижніх дихальних шляхів для обґрунтування етіотропної терапії зазвичай базується на оцінці активності маркерів запалення крові та на даних рентгенологічного дослідження легень, проте наукові свідчення щодо їх інформативності в диференційній діагностиці позалікарняної пневмонії та гострого обструктивного бронхіту в дітей є суперечливими.

Мета — вивчити предикторну роль окремих параклінічних показників у верифікації інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів (позалікарняних пневмоній та гострих обструктивних бронхітів тощо) у дітей різного віку для оптимізації етіотропного лікування.

Матеріали та методи. Методом простої випадкової вибірки сформовано когорту дітей різного віку (75 пацієнтів), хворих на гостру інфекційно-запальну патологію нижніх дихальних шляхів, які отримували стаціонарне лікування в пульмонологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. Першу (I) клінічну групу сформовано з 51 пацієнта із верифікованим діагнозом «Позалікарняна пневмонія, гострий перебіг», а другу (II) — з 24 дітей без інфільтративного процесу в легеневій тканині, але з проявами бронхообструктивного синдрому. За основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставними. Отримані результати дослідження проаналізовано за допомогою параметричних («Р», за критерієм Стьюдента) і непараметричних («Рф», методом кутового перетворення Фішера) методів обчислення, а оцінку діагностичної цінності тестів проведено з позиції клінічної епідеміології з урахуванням їх чутливості (ЧТ) і специфічності (СТ), атрибутивного (АР) і відносного (ВР) ризиків, співвідношення шансів (СШ) реалізації події з їх 95% довірчими інтервалами (95% ДІ).

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, загальноприйнятні показники запальної відповіді крові (зокрема, лейкоцитоз, відносний нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули ліворуч, прискорення швидкості зсідання еритроцитів або високий рівень С-реактивного протеїну в крові) характеризуються низькою чутливістю тестів (у межах від 11% до 63%), що вказує на недоцільність їх застосування як скринінгових тестів для верифікації пневмонії. Водночас показано, що зазначені запальні маркери крові характеризуються достатньою специфічністю (у межах від 75% до 93%) у верифікації пневмонії лише за їх значущого підвищення (кількість лейкоцитів крові $>15,0 \times 10^9$, швидкість зсідання еритроцитів ≥ 10 мм/год і рівень С-реактивного протеїну в крові >6 мг/мл), що свідчить про доцільність їх використання лише для підтвердження запалення паренхіми легень.

З позиції клінічної епідеміології доведено, що асиметричність знахідок на рентгенограмах легень (асиметричність посилення легеневого малюнку, асиметричні зміни коренів легень та, особливо, інфільтративні зміни паренхіми легень) є найбільш інформативними діагностичними тестами у верифікації пневмонії (СТ=90–95%), які виконують статистично значущу предикторну роллю у встановленні остаточного діагнозу (СШ=11,6–150).

Під час оцінювання показників гемограми в дітей II клінічної групи виявлено, що лише відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів $\leq 5\%$ як діагностичний тест вирізнялася незначною кількістю (16%) хибнопозитивних результатів, що дає змогу використовувати цей маркер у підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту, проте не як його предиктор (СШ=2,21; 95% ДІ: 0,69–7,06) або скринінговий показник (ЧТ=29%).

Водночас виявлено значну діагностично-предикторну роль рентгенологічного дослідження органів грудної клітки в диференційній діагностиці гострого бронхообструктивного синдрому із запаленням паренхіми легень. Зокрема, симетричність порушення архітеконики коренів легень на рентгенограмах органів грудної клітки за відсутності інфільтративних змін у легневих полях характеризувалася незначною часткою хибнонегативних результатів (10%), що дає змогу застосовувати цю ознаку як скринінгову в діагностиці гострого обструктивного бронхіту. При цьому відсутність змін легеневого малюнку на оглядових рентгенограмах органів грудної клітки слід використовувати для підтвердження діагнозу гострого обструктивного бронхіту (СТ=98%), проте не як скринінгову ознаку через значну кількість негативних результатів за наявності хвороби (ЧТ=48%).

Висновки. У цілому встановлено низьку діагностично-предикторну роль рутинних маркерів запалення крові як у діагностиці гострого запалення паренхіми легень у дітей різного віку, так і в диференційній діагностиці пневмонії з гострим обструктивним бронхітом.

Водночас виявлено, що такі рентгенологічні ознаки, як асиметричність посилення легеневого малюнку та асиметричні інфільтративні зміни паренхіми легень, є найінформативнішими діагностичними тестами у верифікації пневмонії (ЧТ=80–88% та СТ=90–95%) і відіграють статистично значущу предикторну роль у встановленні остаточного діагнозу (СШ=38,95–150).

Показано, що симетричні зміни коренів легень (їх деформація, розширення, інфільтрація тощо) на рентгенограмах органів грудної клітки за відсутності інфільтративних змін у легневих полях, а також відсутність змін легеневого малюнку відіграють значну та статистично вірогідну предикторну роль у діагностиці гострого обструктивного бронхіту (СШ=20,78–55,0).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, обструктивний бронхіт, діти, діагностична цінність, предиктори.

Diagnostic and predictor role of some paraclinical markers in the differential diagnosis of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract in children

Ye.P. Ortemenka, S.I. Tarnavska, T.V. Krasnova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Diagnosis of acute infectious-inflammatory processes of the lower respiratory tract with a respect to justify etiotropic therapy is often based on evaluation of the activity of blood inflammatory markers and data of lungs' X-ray examination, but scientific evidence of their informativity in the differential diagnosis of community-acquired pneumonia and acute bronchitis is conflicting.

Purpose — to study the predictor role of some paraclinical indices in the verification of infectious and inflammatory diseases of the lower respiratory tract (community-acquired pneumonia and acute obstructive bronchitis) in children of different ages in order to optimize the treatment.

Materials and methods. To achieve the goal of the study, a cohort of patients with acute infectious-inflammatory pathology of children with different ages (75 patients) who received inpatient treatment at the pulmonology department of the Regional Children's Clinical Hospital in Chernivtsi has been formed by the method of simple random sampling. The first (I) clinical group was formed by 51 patients with a verified diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP), acute course, and the second (II) clinical group included 24 children, in which the infiltrative acute process in the lungs was excluded, but who had broncho-obstructive syndrome. According to the main clinical characteristics, the comparison groups have been comparable. The results of the study have been analyzed by parametric («P», Student's criterion) and non-parametric («Pφ», Fisher's angular transform method) calculation methods, and methods of clinical epidemiology with an evaluation of the diagnostic value of the tests has been performed taking into account their sensitivity (Se) and specificity (Sp), as well as attributive (AR) and relative (RR) risks, and the odd ratio (OR) of the event, taking into account their 95% confidence intervals (95% CI).

Results. The analysis of the obtained data has showed that in the patients with CAP such common inflammatory blood markers (leukocytosis, relative neutrophilosis, shift of leukocyte formula to the left, elevation of erythrocyte sedimentation rate (ESR) or high level of CRP — C-reactive protein) are characterized by low sensitivity (Se in range between 11% and 63%) indicating that they are inadvisable for use as the screening tests for the verification of pneumonia. At the same time, it has been shown that these inflammatory blood markers are characterized by sufficient specificity (in the range from 75% to 93%) in the verification of pneumonia only under their significant increase (total leukocyte count $>15.0 \times 10^9$, ESR >10 mm/h and CRP level in blood >6 mg/ml), indicating that they are enough, but only for confirming inflammation of the lung parenchyma.

From the standpoint of clinical epidemiology, it has been proved that the asymmetry of findings at lung radiographs (asymmetry of pulmonary enhancement, asymmetric changes of lung roots and, especially, the presence of infiltrative changes at lung parenchyma) are the most informative diagnostic tests in pneumonia verification (ST=90–95%) and have a statistically significant predictor role in the final diagnosis (OR=11.6–150).

When assessing the hemogram in children of the II clinical group it has been found that only the relative number of band neutrophils $\leq 5\%$, as a diagnostic test, had an insignificant amount (16%) of false-positive results, which allows to use this marker in confirming the diagnosis of acute obstructive bronchitis, but not as its predictor (OR=2.21; 95% CI: 0.69–7.06) or screening test (Se=29%).

At the same time, a significant diagnostic and predictor role of the chest X-ray examination in the differential diagnosis of acute BOS with pneumonia has been established. Namely, symmetrical alteration of the lung root architecture at chest radiographs in the absence of infiltrative changes in the pulmonary fields was characterized by few false-negative results (10%), which allow the use of this feature as a screening pattern in the diagnosis of acute obstructive bronchitis. The absence of changes of pulmonary at chest radiographs should be used to confirm the diagnosis of acute obstructive bronchitis (Sp=98%), but not as a screening sign due to the significant number of negative results in the presence of the disease (Se=48%).

Conclusions. In general, the low diagnostic and predicting role of the common blood inflammatory markers for the diagnosis of acute inflammation of the lung parenchyma in children of different ages, as well as in the differential diagnosis of pneumonia and acute obstructive bronchitis have been confirmed.

At the same time, it has been found that such radiological features as asymmetry of pulmonary pattern enhancement and the presence of asymmetric infiltrative changes of the lung parenchyma are the most informative diagnostic tests in the verification of pneumonia (Se=80–88% and Sp=90–95%), and have a statistically significant predictor role in the final diagnosis (OR=38.95–150).

It has been shown that symmetrical changes of lung roots (their deformation, widening or infiltration) at chest radiographs in the absence of infiltrations in the pulmonary fields, as well as the absence of changes in the pulmonary pattern, have a statistically significant predictor role in the diagnosis of acute obstructive bronchitis (OR=20.78–55.0).

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

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: community-acquired pneumonia, obstructive bronchitis, children, diagnostic value, predictors.

Диагностическая и предикторная роль отдельных параклинических маркеров в дифференциальной диагностике острых инфекционно-воспалительных процессов нижних дыхательных путей у детей

Е.П. Ортеменка, С.И. Тарнавская, Т.В. Краснова

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Диагностика острых инфекционно-воспалительных процессов нижних дыхательных путей для обоснования этиотропной терапии часто базируется на оценке активности маркеров воспаления крови и на данных рентгенологического исследования легких, однако научные сведения об их информативности при дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и острого обструктивного бронхита у детей противоречивы.

Цель — изучить предикторную роль отдельных параклинических показателей в верификации инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей (внебольничных пневмоний и острых обструктивных бронхитов) у детей разного возраста для оптимизации этиотропного лечения.

Материалы и методы. Методом простой случайной выборки сформирована когорта больных с острой инфекционно-воспалительной патологией нижних дыхательных путей детей разного возраста (75 пациентов), получавших стационарное лечение в пульмонологическом отделении областной детской клинической больницы г. Черновцы. Первая (I) клиническая группа сформирована из 51 пациента с верифицированным диагнозом «Внебольничная пневмония, острое течение», а вторая (II) — из 24 детей без инфильтративного процесса в легочной ткани, но с проявлениями бронхообструктивного синдрома. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью параметрических («P», по критерию Стьюдента) и непараметрических («Pφ», методом углового преобразования Фишера) методов вычисления, а оценка диагностической ценности тестов проведена с позиции клинической эпидемиологии с учетом их чувствительности (ЧТ) и специфичности (СТ), атрибутивного (АР) и относительного (ВР) рисков, а также соотношения шансов (СШ) реализации события с их 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Результаты. Анализ полученных данных показал, что у детей, больных внебольничной пневмонией, общепринятые показатели воспалительного ответа крови (в частности, лейкоцитоз, относительный нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение скорости оседания эритроцитов или высокий уровень С-реактивного протеина в крови) характеризуются низкой чувствительностью тестов (в пределах от 11% до 63%), что указывает на нецелесообразность их применения в качестве скрининговых тестов для верификации пневмонии. В то же время выявлено, что указанные воспалительные маркеры крови характеризуются достаточной специфичностью (в пределах от 75% до 93%) в верификации пневмонии только при их значительном повышении (количество лейкоцитов крови $>15.0 \times 10^9$, скорость оседания эритроцитов ≥ 10 мм/ч и уровень С-реактивного протеина в крови >6 мг/мл), что свидетельствует о целесообразности их использования только для подтверждения воспаления паренхимы легких.

С позиции клинической эпидемиологии доказано, что асимметричность находок на рентгенограммах легких (асимметричность усиления легочного рисунка, асимметричные изменения корней легких и, особенно, наличие инфильтративных изменений паренхимы легких) являются наиболее информативными диагностическими тестами в верификации пневмонии (СТ=90–95%), которые играют статистически значимую предикторную роль в постановке окончательного диагноза (СШ=11,6–150).

При оценке показателей гемограммы у детей II клинической группы установлено, что только относительное количество палочкоядерных нейтрофилов $\leq 5\%$ в качестве диагностического теста отличалось небольшим количеством (16%) ложноположительных результатов, что позволяет использовать

данный маркер при подтверждении диагноза острого обструктивного бронхита, однако не как его предиктор (СШ=2,21; 95% ДИ: 0,69–7,06) или скрининговый показатель (ЧТ=29%).

В то же время установлена значительная диагностически-предикторная роль рентгенологического исследования органов грудной клетки в дифференциальной диагностике острого бронхообструктивного синдрома с воспалением паренхимы легких. А именно, симметричность нарушения архитектоники корней легких на рентгенограммах органов грудной клетки без инфильтративных изменений в легочных полях характеризовалась незначительной долей ложноотрицательных результатов (10%), что позволяет использовать данный признак в качестве скринингового при диагностике острого обструктивного бронхита. При этом отсутствие изменений легочного рисунка на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки необходимо использовать для подтверждения диагноза острого обструктивного бронхита (СТ=98%), однако не в качестве скринингового признака из-за большого количества негативных результатов при наличии заболевания (ЧТ=48%).

Выводы. В целом установлена низкая диагностически-предикторная роль рутинных маркеров воспаления крови как при диагностике острого воспаления паренхимы легких у детей разного возраста, так и при дифдиагностике пневмонии с острым обструктивным бронхитом.

В то же время выявлено, что такие рентгенологические признаки, как асимметричность усиления легочного рисунка и асимметричные инфильтративные изменения паренхимы легких, являются наиболее информативными диагностическими тестами в верификации пневмоний (ЧТ=80–88% и СТ=90–95%) и играют статистически значимую предикторную роль в постановке окончательного диагноза (СШ=38,95–150).

Показано, что симметричные изменения корней легких (а именно их деформация, расширение, инфильтрация) на рентгенограммах органов грудной клетки при отсутствии инфильтративных изменений в легочных полях, а также изменения легочного рисунка играют значительную и статистически достоверную предикторную роль в диагностике острого обструктивного бронхита (СШ=20,78–55,0).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, обструктивный бронхит, дети, диагностическая ценность, предикторы.

Вступ

Захворювання органів дихання залишаються одними з найпоширеніших у дитячому віці та посідають чільне місце за зверненнями до сімейного лікаря і педіатричних відділень [1,6]. У світі хвороби органів дихання є однією з причин смерті дітей, хоча пневмонія становить усього 10–15% інфекційних захворювань респіраторного тракту і визначає суттєвий рівень захворюваності та смертності дітей від керованих причин, оскільки щороку в середньому понад 2 млн дітей помирає від пневмонії [1,5,10].

Пневмонія та гострий бронхіт (простий та обструктивний) залишаються найпоширенішими захворюваннями нижніх дихальних шляхів, а верифікація точного діагнозу визначає лікувальну тактику й прогноз хвороби [1,4,11]. Так, відповідно до сучасних регламентуючих настанов і протоколів щодо менеджменту респіраторної патології, гострий бронхіт, у тому числі обструктивний, є самолітованим захворюванням, який у більшості (96–98%) випадків спричиняється вірусною інфекцією і не потребує призначення антибіотиків, проте антибактеріальні препарати залишаються основними засобами етіотропного лікування пневмонії [1,5,6,11].

Слід зазначити, що діагностика локалізації (власне дихальні шляхи або паренхіма легень) гострої інфекційно-запальної патології на підставі виключно клінічних симптомів вкрай утруднена, особливо за коморбідного перебігу цих нозологічних форм [5,6,10,11].

Повсякчас верифікація діагнозу гострої респіраторної патології (бронхіту, пневмонії

тощо) та обґрунтування антибіотикотерапії базуються на результатах параклінічного дослідження, зокрема, на біомаркерах гострої фази запалення (показниках лейкограми крові, рівнях С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну-6 і прокальцитоніну (ПКТ) тощо) [6,7,10,11] і результатах радіологічних методів обстеження (рентгенологічного обстеження, комп'ютерної томографії органів грудної клітки (ОГК) тощо), [8,10,12].

Слід зазначити, що більшість досліджень, присвячених диференційній діагностиці етіології й тяжкості позалікарняної пневмонії (ПП), свідчать, що відокремити вірусну від бактеріальної пневмонії можна лише за комбінації різноманітних клініко-параклінічних маркерів. При цьому показано, що запальні маркери крові (лейкоцитоз, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), рівні СРП та ПКТ) володіють достатньою предикторною цінністю в діагностиці бактеріальних ПП лише за їх високих рівнів і, водночас, переважно в разі комплексного їх застосування [2,6,7]. Так, М. Корр та співавт. (2004) в аналізі 132 випадків ПП показали, що комбінація таких показників, як СРП >80 мг/л, рівень лейкоцитів крові >17x10⁹/л, ПКТ >0,8 мг/л і ШЗЕ >63 мм/год володіла показником правдоподібності (likelihood ratio) 1,74 за специфічності й чутливості зазначених маркерів у верифікації пневмококової пневмонії 61% та 65% відповідно [3].

Водночас, інші дослідження показали достатньо високу чутливість (93%) та специфічність (80,8%) застосування комбінації таких біомаркерів, як СРП і цитіназин-3 у предикції

рентгенологічних змін у пацієнтів дитячого віку із ПП, а також високу чутливість (96%) застосування таких маркерів запалення, як гап-таглобін, інтерлейкін-10 і тканинний інгібітор металопротеаз у верифікації етіологічного (бактеріального, вірусного та малярійного) походження ПП [2].

У цілому вважається, що найнадійнішими прозапальними біомаркерами крові в диференціюванні бактеріальної етіології ПП від вірусної є рівні СРП та ПКТ, проте дискусія щодо певних розподільчих точок цих маркерів у верифікації бактеріальної пневмонії ведеться ще й досі [5,7,9,10].

Історично рентгенографічне обстеження органів грудної клітки розглядали як надійний, високоспецифічний метод своєчасного підтвердження діагнозу пневмонії, який також дає змогу визначити обсяг ураження та наявність ускладнень [2,8,12]. Водночас, багато лікарів занепокоєні певною кількістю хибнонегативних результатів рентгенологічної діагностики пневмонії, які можуть бути зумовлені зневодненням, нейтропенією, ранньою стадією захворювання тощо, а також обмеженою можливістю рентгенодіагностики у верифікації етіології запалення паренхіми легень [2,12]. Слід зазначити, що нещодавні дослідження, спрямовані на визначення предикторної ролі рентгенологічного дослідження у виявленні ПП порівняно з результатами комп'ютерної томографії, встановили не тільки хибнонегативні результати в кожного п'ятого пацієнта (чутливість тесту – 79,3%), але й хибнопозитивні в майже половини пацієнтів дитячого віку (специфічність тесту – 55,9%) [12].

З огляду на суперечливість даних відносно діагностичної цінності та предикторної ролі маркерів запальної відповіді в діагностиці гострих інфекційно-запальних захворювань респіраторного тракту доцільно проаналізувати результати окремих параклінічних методів обстеження (показників лейкограми, ШЗЕ, СРП тощо) у дітей, госпіталізованих із приводу позалікарняної пневмонії та гострого бронхообструктивного синдрому (БОС).

Мета дослідження – вивчити діагностичну та предикторну роль окремих параклінічних показників у верифікації природи інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів (позалікарняних пневмоній та гострих обструктивних бронхітів тощо) у дітей різного віку для оптимізації етіотропного лікування.

Матеріали та методи дослідження

Методом простої випадкової вибірки сформовано когорту хворих на гостру інфекційно-запальну патологію респіраторної системи 75 дітей різного віку, які отримували стаціонарне лікування в пульмонологічному відділенні комунальної медичної установи «Обласна дитяча клінічна лікарня» (ОДКЛ) м. Чернівці.

Першу (I) клінічну групу сформовано з 51 пацієнта з верифікованою позалікарняною пневмонією (ПП), а другу (II) – з 24 дітей із заключним діагнозом «Гострий обструктивний бронхіт», тобто з проявами гострого БОС.

Усім дітям при госпіталізації до стаціонару проведено лабораторне (гемограма, концентрація СРП у сироватці крові та кількісне визначення антитіл до стрептолізину «О» – АСЛ-О) та інструментальне (рентгенографія (Ro) органів грудної клітки) обстеження.

За основними клінічними характеристиками групи порівняння були однорідними. Так, кількість пацієнтів чоловічої статі у I та II групах становила відповідно 47,1% та 58,3% ($P>0,05$), а частка мешканців села – відповідно 58,8% та 79,2% ($P>0,05$).

Результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів STATISTICA 5 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначено з урахуванням рівня значущості «P» (за критерієм Стьюдента), «Pф» (методом кутового перетворення Фішера). Оцінку предикторної цінності клінічних показників у верифікації окремих нозологічних форм респіраторної патології в дітей проведено з позиції клінічної епідеміології з урахуванням чутливості (ЧТ) і специфічності (СТ) тестів, атрибутивного (АР) і відносного (ВР) ризиків, а також співвідношення шансів (СШ) реалізації події з їх 95% довірчими інтервалами (95% ДІ).

Дослідження виконано з дотриманням правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською Декларацією (1964–2013 рр.) та відповідними наказами МОЗ України, а протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом ОДКЛ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що пацієнти, які отримували лікування з приводу гострого БОС, були віро-

Таблиця 1
Результати рентгенологічного обстеження органів грудної клітки в дітей груп спостереження

Ознака	I група, %	II група, %	P
Симетричне посилення легеневого малюнку	17,7	38,1	$P_{\phi} < 0,05$
Асиметричність посилення легеневого малюнку	80,4	9,5	$P < 0,001$
Легеневий малюнок без змін	1,96	52,4	$P < 0,001$
Зміни коренів легень	86,3	100	$P < 0,05$
Асиметричність змін коренів легень	54,9	9,5	$P_{\phi} < 0,001$
Симетричні зміни коренів легень	31,4	90,5	$P_{\phi} < 0,001$
Асиметричні інфільтративні зміни в легневих полях	88,2	4,8	$P < 0,001$

гідно молодшими (вік у середньому становив $4,6 \pm 0,5$ року) відносно хворих I групи порівняння (середній вік — $6,6 \pm 0,6$ року; $P < 0,05$).

Показано, що пацієнти обох клінічних груп спостереження госпіталізовані до стаціонару не в перші дні захворювання. Так, день хвороби, на який пацієнти були госпіталізовані, у середньому становив $5,6 \pm 0,6$ дня (мін. — 1; макс. — 14 днів) у I групі та $4,2 \pm 0,9$ дня (мін. — 1; макс. — 21 день) у II групі ($P < 0,05$).

Під час аналізу показників загального аналізу крові (ЗАК) встановлено, що за середніми показниками в пацієнтів обох груп спостерігався лейкоцитоз (середня кількість лейкоцитів становила $12,5 \times 10^9$ у I групі та $11,5 \times 10^9$ у II групі, $P = 0,05$). При цьому майже в половині дітей (45,1% хворих на пневмонію та 54,2% випадків у II групі; $P > 0,05$) загальна кількість лейкоцитів крові була в межах норми (до $10,0 \times 10^9$).

Водночас, значний лейкоцитоз (загальна кількість лейкоцитів крові становила $> 15,0 \times 10^9$) реєструвався у третини (33,3%) хворих на пневмонію та лише в кожного п'ятого (20,8%) пацієнта II групи ($P_{\phi} > 0,05$). При цьому ШЗЕ ≥ 10 мм/год реєструвалася в чверті (25%) пацієнтів I клінічної групи та кожного п'ятого (22,2%) хворого II групи порівняння ($P_{\phi} > 0,05$).

Аналіз отриманих даних показав, що зсув лейкоцитарної формули ліворуч, зокрема, наявність великої кількості ($\geq 12\%$) молодих паличкоядерних форм нейтрофілів, що зазвичай вважається ознакою бактеріального запального процесу [7,10,12], реєструвався у 62,8% хворих на пневмонію дітей та лише у 41,7% пацієнтів із БОС ($P_{\phi} < 0,05$). Водночас, зареєстровано, що нормальна кількість ($\leq 5\%$)

паличкоядерних нейтрофілів відмічалася в третини (29,2%) пацієнтів із БОС та лише у 15,7% випадків у I групі спостереження ($P_{\phi} > 0,05$).

При цьому встановлено, що відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів крові $> 65\%$ реєструвалася у 37,5% спостережень у II групі пацієнтів та лише у 11,8% хворих на пневмонію ($P_{\phi} < 0,03$). При цьому загальна кількість молодих і зрілих форм нейтрофілів відносно усіх клітин лейкограми $\geq 75\%$ відмічалася в майже половині (45,8%) пацієнтів із БОС та лише в 37,3% хворих на пневмонію ($P_{\phi} > 0,40$).

Аналіз результатів визначення концентрації СРП у сироватці крові обстежених дітей показав, що в середньому значення цього маркера активності запальної відповіді вірогідно не відрізнялися в групах порівняння і становили $9,3 \pm 1,8$ мг/мл у I групі та $7,5 \pm 5,7$ мг/мл у II групі ($P > 0,05$). При цьому концентрація СРП > 6 мг/мл спостерігалася у 40,9% хворих на пневмонію та лише у чверті (25%) пацієнтів із БОС ($P_{\phi} > 0,05$).

Водночас, кількісне визначення антитіл до стрептолізину (АСЛ-О) бета-гемолітичного стрептококу групи А показало, що середній рівень АСЛ-О становив $150 \pm 32,6$ Од/мл у I клінічній групі та $50 \pm 50,0$ Од/мл у II групі порівняння ($P > 0,05$). Слід зазначити, що високі титри АСЛ-О (≥ 200 Од/мл), що є маркером гострої або нещодавно перенесеної стрептокової інфекції, відмічалися у понад половині (54,6% випадків) хворих на пневмонію та лише у 25% випадків у II групі ($P_{\phi} > 0,05$).

Особливості рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) у досліджуваних дітей наведено в таблиці 1.

Аналіз отриманих даних показав, що асиметричні інфільтративні зміни в легневих полях спостерігалися в більшості (88,2%) хворих на пневмонію та лише в 1 (4,8%) пацієнта з БОС ($P < 0,001$). Водночас, за результатами RoОГК асиметричне посилення легеневого малюнку виявлялося у 89,4% хворих на пневмонію та лише у 9,5% дітей у II клінічній групі ($P < 0,001$).

Посилення легеневого малюнку симетрично з обох боків спостерігалася більше ніж у третини (38,1%) пацієнтів із БОС та лише у 17,7% представників I клінічної групи ($P_{\phi} < 0,05$). При цьому не виявлено жодних (симетричних або несиметричних) змін легеневого малюнку на рентгенограмах ОГК у половині (52,4%) пацієнтів із БОС, проте лише в 1 (1,96%) хворого на пневмонію ($P < 0,001$).

Таблиця 2

Діагностична цінність і предикторна роль окремих параклінічних показників у верифікації гострої пневмонії в дітей

Показники		Діагностична цінність, %		Показники ризику реалізації події		
		ЧТ	СТ	АР, %	ВР (95 ДІ)	СШ (95% ДІ)
Маркери запалення	Лейкоцити $>15,0 \times 10^9$	24	93	33	1,93 (0,64–5,83)	4,03 (1,14–14,26)
	Паличкоядерні нейтрофіли $\geq 12\%$	63	58	19	1,32 (0,79–2,22)	2,36 (0,88–6,35)
	Сегментоядерні нейтрофіли $>65\%$	11	63	-37	0,52 (0,21–1,30)	0,20 (0,06–0,67)
	Загальна кількість нейтрофілів $\geq 75\%$	37	42	-19	0,76 (0,46–1,24)	0,42 (0,16–1,14)
	ШЗЕ ≥ 10 мм/год	22	83	7	1,1 (0,39–3,10)	1,38 (0,39–4,87)
	СРП >6 мг/мл	41	75	9	1,11 (0,19–6,50)	2,02 (0,19–23,30)
	АСЛ-О ≥ 200 Од/мл	55	75	15	1,2 (0,21–6,84)	3,6 (0,32–40,24)
Ro ОГК	Асиметричність посилення легеневого малюнку	80	90	61	2,77 (0,73–10,41)	38,95 (7,76–195,39)
	Асиметричні зміни коренів легень	55	90	39	1,7 (0,45–6,52)	11,57 (2,44–54,92)
	Асиметричні інфільтративні зміни в легневих полях	88	95	75	4,24 (0,62–28,78)	150 (16,93–1329,1)

Примітки: ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів, СРП – С-реактивний протеїн, АСЛ-О – антистрептолізин «О», Ro ОГК – рентгенографія органів грудної клітки.

За даними RoОГК, зміна коренів легень (їх розширення, ущільнення та/або інфільтрація) відмічалася у всіх пацієнтів із БОС (100% випадків) та у 86,3% представників I клінічної групи ($P < 0,05$). Однак асиметричність таких змін спостерігалася в половині (54,9%) хворих на пневмонію та лише у 2 (9,5%) пацієнтів із БОС ($P < 0,001$). Водночас, симетрична деформація легневих коренів виявлялася в більшості (90,5%) дітей II групи спостереження відносно I групи (31,4% респондентів; $P < 0,001$).

Показники предикторної та діагностичної цінності окремих параклінічних показників у верифікації пневмонії в дітей з гострою інфекційно-запальною респіраторною патологією наведено в таблиці 2.

З аналізу отриманих даних із позиції клінічної епідеміології показано, що в дітей, хворих на ПП, загальноприйняті показники запальної відповіді (лейкоцитоз, відносний нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули ліворуч, прискорення ШЗЕ або високий рівень СРП у крові) характеризувалися значною часткою хибнонегативних результатів (37–89%), що вказує на недоцільність їх застосування як скринінгових методів для верифікації пневмонії. Водночас виявлено, що зазначені запальні маркери крові характеризуються достатньою специфічністю у верифікації пневмонії лише за їх значущого підвищення (кількість лейкоцитів крові $>15,0 \times 10^9$, ШЗЕ ≥ 10 мм/год і рівень СРП у крові >6 мг/мл), що свідчить про доцільність їх використання лише для підтвердження запалення паренхіми легень.

При цьому встановлено, що лише значний лейкоцитоз (кількість лейкоцитів крові

$>15,0 \times 10^9$) можна віднести до статистично значущого предиктора позалікарняної пневмонії (СШ=4,03; 95% ДІ: 1,14–14,26).

Із позиції клінічної епідеміології доведено, що асиметричність знахідок на рентгенограмах легень (асиметричність посилення легеневого малюнку, асиметричні зміни корені легень та особливо інфільтративні зміни паренхіми легень) є найінформативнішими діагностичними тестами у верифікації пневмонії (СТ=90–95%) і відіграють статистично значущу предикторну роль у встановленні остаточного діагнозу (СШ=11,6–150).

Показники предикторної та діагностичної цінності окремих клініко-параклінічних показників у верифікації гострого обструктивного бронхіту в дітей із гострою інфекційно-запальною респіраторною патологією наведено в таблиці 3.

За результатами аналізу отриманих даних показано, що нормальний рівень лейкоцитів ($<10,0 \times 10^9$) крові в ЗАК не відігравав достатньої діагностичної (кількість хибнонегативних і хибнопозитивних результатів становила 46% і 45% відповідно) або вірогідної предикторної ролі (АР=8%, СШ=1,44; 95% ДІ: 0,54–3,81) у діагностиці гострого обструктивного бронхіту. При цьому лише кількість паличкоядерних нейтрофілів $\leq 5\%$ у ЗАК вирізнялася незначною кількістю (16%) хибнопозитивних результатів, що дає змогу використовувати цей маркер у підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту, проте не як його предиктор (СШ=2,21; 95% ДІ: 0,69–7,06) або скринінговий показник (ЧТ=29%).

Таблиця 3

Діагностична цінність і предикторна роль параклінічних показників у верифікації гострого обструктивного синдрому в дітей

Показники		Діагностична цінність, %		Показники ризику реалізації події		
		ЧТ	СТ	АР, %	ВР (95 ДІ)	СШ (95% ДІ)
ЗАК	Лейкоцити $<10,0 \times 10^9$	54	55	8	1,28 (0,80–2,06)	1,44 (0,54–3,81)
	Паличкоядерні нейтрофіли $\leq 5\%$	29	84	18	1,65 (0,68–4,01)	2,21 (0,69–7,06)
Ro ОГК	Відсутність змін легеневого малюнку	52	98	75	5,55 (0,76–39,96)	55,0 (6,36–475,39)
	Симетричні зміни коренів легень	90	69	49	10,0 (6,54–15,42)	20,78 (4,31–100,14)

Примітки: ЗАК – загальний аналіз крові, Ro ОГК – рентгенографія органів грудної клітки.

Встановлено значну діагностично-предикторну роль рентгенологічного дослідження ОГК у диференційній діагностиці гострого БОС із запаленням паренхіми легень. Зокрема, симетричність порушення архітектоники коренів легень на рентгенограмах ОГК за відсутності інфільтративних змін у легеневиx полях характеризувалася незначною часткою хибнонегативних результатів (10%), що дає змогу використовувати цю ознаку як скринінгову в діагностиці гострого обструктивного бронхіту. При цьому відсутність змін легеневого малюнку на оглядових рентгенограмах ОГК слід застосовувати в підтвердженні діагнозу гострого обструктивного бронхіту (СТ=98%), проте не як скринінгову ознаку через значну кількість негативних результатів за наявності хвороби (48%).

У цілому встановлено низьку діагностично-предикторну роль рутинних маркерів запалення крові як у діагностиці гострого запалення паренхіми легень у дітей різного віку, так і в дифдіагностиці пневмонії з гострим обструктивним бронхітом.

Виявлено, що дані рентгенологічного дослідження ОГК відіграють статистично значущу предикторну роль у встановленні остаточного діагнозу в дітей, хворих на інфекційно-запальні захворювання нижніх дихальних шляхів, зокрема, в диференціації пневмонії та гострого обструктивного бронхіту.

Висновки

За результатами аналізу отриманих даних із позиції клінічної епідеміології показано, що в дітей, хворих на інфекційно-запальні захворювання

нижніх дихальних шляхів, рутинні показники запальної відповіді (кількість лейкоцитів та нейтрофілів тощо, показники ШЗЕ або рівень СРП у крові) не відіграють достатньої предикторної ролі в диференційній діагностиці позаликарняної пневмонії та гострого обструктивного бронхіту.

Встановлено, що зазначені запальні маркери крові характеризуються достатньою специфічністю у верифікації пневмонії за їх значущого підвищення (кількість лейкоцитів крові – $>15,0 \times 10^9$, ШЗЕ – ≥ 10 мм/год, рівень СРП у крові – >6 мг/мл), що свідчить про доцільність їх застосування лише за наведених розподільчих точок для підтвердження запалення паренхіми легень.

З позиції клінічної епідеміології доведено, що такі рентгенологічні ознаки, як асиметричність посилення легеневого малюнку та асиметричні інфільтративні зміни паренхіми легень, є найінформативнішими діагностичними тестами у верифікації пневмонії (ЧТ=80–88% і СТ=90–95%) і виконують статистично значущу предикторну роль у встановленні остаточного діагнозу (СШ=38,95–150).

Виявлено, що симетричні зміни коренів легень (їх деформація, розширення, інфільтрація тощо) на рентгенограмах ОГК без інфільтративних змін у легеневиx полях, а також відсутність змін легеневого малюнку відіграють значну та статистично вірогідну предикторну роль у діагностиці гострого обструктивного бронхіту (СШ=20,78–55,0).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Dona D, Zingarella S, Gastaldi A, Lundin R, Perilongo G, Frigo AC et al. (2018). Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. PLOS ONE. 13 (2): e0193581. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193581>.
- Goodman D, Crocker ME, Pervaiz F, McCollum ED, Steenland K, Simkovich SM et al. (2019). Challenges in the diagnosis of paediatric pneumonia in intervention field trials: recommendations from a pneumonia field trial working group. Lancet Respir Med. 7: 1068–1083. doi: 10.1016/s2213-2600(19)30249-8.
- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 66 (2):1–23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

4. Kinkade S, Long NA. (2016). Acute Bronchitis. Am Family Physician. 94 (7): 560–566. URL: <http://www.aafp.org/afp/2016/1001/p560-s1>.
5. Kochling A, Loffler C, Reinsch S, Hornung A, Bohmer F, Altiner A, Chenot J-F. (2018). Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. Implementation Science. 13 (47): 1–25. doi.org/10.1186/s13012-018-0732-y.
6. Mathura S, Fuchsb A, Bielickia J, Van Den Ankerb J, Sharlanda M. (2018). Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. Paediatrics and International Child Health. 38 (S1): 66–75. doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455.
7. Nascimento-Carvalho CM. (2020). Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. J Pediatr (Rio J). 96 (S1): 29–38. doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.08.003.
8. O'Grady K-AF, Torzillo PJ, Frawley K, Chang AB. (2014). The radiological diagnosis of pneumonia in children. Pneumonia. 14 (5): 38–51. URL: <https://pneumonia.biomedcentral.com/articles/10.15172/pneu.2014.5/482>.
9. Riley LK, Rupert J. (2015). Evaluation of Patients with Leukocytosis. Am Fam Physician. 92 (11): 1004–1011. URL: <https://www.aafp.org/afp>.
10. Saust LT, Bjerrumb L, Siersmab V, Arpia M, Hansenc MP. (2018). Quality assessment in general practice: diagnosis and antibiotic treatment of acute respiratory tract infections. Scandinavian J Primary Health Care. 36 (4): 372–379. URL: <https://doi.org/10.1080/02813432.2018.1523996>.
11. Singh A, Zahn E. (2019). Acute Bronchitis. Affiliations: UConn/Hartford Hospital. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/>.
12. Yan C, Hui R, Lijuan Z, Zhou Y. (2020). Lung ultrasound vs. chest X ray in children with suspected pneumonia confirmed by chest computed tomography: A retrospective cohort study. Experimental Therapeutic Medicine. 19: 1363–1369. doi: 10.3892/etm.2019.8333.

Відомості про авторів:

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

Тарнавська Сітлана Іванівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Краснова Т.В. — студентка 6-го курсу медичного факультету №4 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-4906>.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2020 р., прийнята до друку 7.11.2020 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

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

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

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

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

Книжка

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

Розділ у книжці

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

Інтернет-ресурс

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

УДК 616.34-053.2-054-056.7-07

З.М. Абдужабарова¹, А.Т. Камилова²

Значение генетических факторов в развитии целиакии у детей узбекской популяции

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан, г. Ташкент²Республиканский специализированный научно-практический центр педиатрии Республики Узбекистан, г. Ташкент

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 22-27. doi 10.15574/SP.2020.111.22

For citation: Abdujabarova ZM, Kamilova AT. (2020). The importance of genetic factors in the development of celiac disease in children of the Uzbek population. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 22-27. doi 10.15574/SP.2020.111.22

Результаты генетических исследований доказали связь целиакии с генами II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA), в частности с локусом DQ. Наличие специфических аллелей в локусе HLA-DQ является необходимым, но недостаточным для реализации фенотипа заболевания. В Узбекистане не изучено распределение HLA-маркеров у детей с целиакией, поэтому необходимо провести соответствующие исследования.

Цель — установить особенности распределения аллелей HLA II класса у детей узбекской популяции при целиакии.

Материалы и методы. Обследованы 54 ребенка узбекской популяции, больные целиакией, состоявшие на учете и получавшие стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом центре педиатрии Республики Узбекистан. Возраст обследованных детей составил от 1 до 14 лет, средний возраст — 7,3±1,9 года. В контрольную группу вошли 109 неродственных узбеков без иммунных заболеваний. Молекулярное типирование генов HLA II класса определено методом полимеразой цепной реакции ДНК.

Результаты. В результате гентипирования у 48 (88,8%) из 54 обследованных обнаружены гаплотипы DQ2 и DQ8, ассоциированные с целиакией. DQ2 и DQ8 встречались соответственно у 19 (39,5%) и 7 (14,5%) детей. DQ2 обнаружены у 18 (37,5%) из 48 детей в положении транс, у 2 (4,1%) — в виде двух копий димеров DQ2, в 1 (2%) — в комбинации с DQ8. Только в 1 (2%) случае выявлено DQ8 в виде двух копий димеров DQ8. Частота встречаемости аллелей HLA-DRB1*07 и *13 была значительно выше, чем в контрольной группе. Максимальное значение относительного риска и критерий достоверности отмечены в аллели DQA1*0501, положительно ассоциируемой с целиакией ($\chi^2=7,28$, RR=2,03). Критерий достоверности и относительный риск отмечался у больных детей с аллелью DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97), ассоциирующейся с целиакией. Гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 обнаружен у 36 (75%) детей.

Выводы. Специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с генами HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 и *13. Такие аллели, как DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 и *0502, оказывают протективное действие на развитие целиакии у детей узбекской популяции. Обнаруженная высокая частота носительства гаплотипа DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 и DQB1*0201 (DQ2 тип) в узбеков (75%) требует более тщательного популяционно-генетического исследования узбекской популяции по генам HLA II класса DRB1-DQA1-DQB1.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: целиакия, дети, генетика, HLA II класса.

The importance of genetic factors in the development of celiac disease in children of the Uzbek population

Z.M. Abdujabarova¹, A.T. Kamilova²¹Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers of the Republic of Uzbekistan, Tashkent²Republican Specialized Scientific and Practical Center of Pediatrics Republic of Uzbekistan, Tashkent

The results of genetic studies have proven the relationship of celiac disease with class II genes of the major histocompatibility complex (HLA), in particular with the DQ locus. The presence of specific alleles at the HLA-DQ locus is necessary, but insufficient, for the realization of the disease phenotype. In Uzbekistan, the distribution of HLA markers in children with celiac disease has not been studied and these studies are required.

Purpose — to establish the peculiarities of the distribution of HLA II class celiac disease alleles in children in the Uzbek population.

Materials and methods. We examined 54 children with celiac disease of the Uzbek population, who were registered and receiving inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics. The age of the examined children was from 1 to 14 years old, the average age was 7.3±1.9 years. The control group consisted of 109 unrelated Uzbeks without immune diseases. Molecular typing of HLA II class genes was determined by DNA chain reaction polymerase.

Results. As a result of gene typing, 48 (88.8%) out of 54 investigated had DQ2 and DQ8 haplotypes associated with celiac disease. Haplotypes with only DQ2 and DQ8 were found in 19 (39.5%) and 7 (14.5%), respectively. DQ2 from 48 children was found in 18 (37.5%) children in the trans-position, in 2 (4.1%) — as two copies of DQ2 dimers, and in 1 (2%) case in combination with DQ8. Only in one case (2%) was DQ8 found as two copies of DQ8 dimers. The frequency of occurrence of the HLA-DRB1*07 and *13 alleles was significantly higher than in the control group. The maximum value of the relative risk and the criterion of reliability are noted in the DQA1*0501 allele, i.e. it is positively associated with celiac disease ($\chi^2=7.28$, RR=2.03). Significance criterion and relative risk were observed in sick children with DQB1*0201 ($\chi^2=6.74$, RR=1.97) associated with celiac disease. The number of haplotype (DQA1*0501-DQB1*0201) was 36 (75%).

Conclusions. A specific predisposition to celiac disease in children of the Uzbek population is associated with the genes HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 and *13. Alleles such as DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 and *0502, have a protective effect in the development of celiac disease in children of the Uzbek population. A high frequency of carriage of the DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 and DQB1*0201 (DQ2 type) haplotype in Uzbeks (75%) was found, which requires a more thorough population genetic study of the Uzbek population for the HLA II class DRB1-DQA1-DQB1 genes.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: celiac disease, children, genetics, HLA class II.

Значення генетичних факторів у розвитку целиакії в дітей узбецької популяції

З.М. Абдужабарова¹, А.Т. Камілова²

¹Центр розвитку професійної кваліфікації медичних працівників Республіки Узбекистан, м. Ташкент

²Республіканський спеціалізований науково-практичний центр педіатрії Республіки Узбекистан, м. Ташкент

Результати генетичних досліджень довели зв'язок целиакії з генами II класу головного комплексу гістосумісності (HLA), зокрема з локусом DQ. Наявність специфічних алелей у локусі HLA-DQ є необхідним, але недостатнім для реалізації фенотипу захворювання. В Узбекистані не вивчений розподіл HLA маркерів у дітей з целиакією, тому потрібно провести відповідні дослідження.

Мета — встановити особливості розподілу алелів HLA II класу в дітей узбецької популяції при целиакії.

Матеріали та методи. Обстежено 54 дитини узбецької популяції, хворі на целиакію, що перебували на обліку та отримували стаціонарне лікування у Республіканському спеціалізованому науково-практичному центрі педіатрії Республіки Узбекистан. Вік обстежених дітей становив від 1 до 14 років, середній вік — 7,3±1,9 року. Контрольну групу склали 109 неспоріднених узбеків без імунних захворювань. Молекулярне типування генів HLA II класу визначено методом полімеразної ланцюгової реакції ДНК.

Результати. В результаті генотипування у 48 (88,8%) із 54 досліджених виявлені гаплотипи DQ2 і DQ8, асоційовані з целиакією. DQ2 і DQ8 зустрічалися відповідно у 19 (39,5%) і 7 (14,5%) дітей. DQ2 виявлені у 18 (37,5%) із 48 дітей у положенні транс, у 2 (4,1%) випадках — у вигляді двох копій димарів DQ2, в 1 (2%) випадку — у комбінації з DQ8. Тільки в 1 (2%) випадку виявлено DQ8 у вигляді двох копій димарів DQ8. Частота алелей HLA-DRB1*07 і *13 була значно вищою, ніж у контрольній групі. Максимальне значення відносного ризику і критерій достовірності виявлені в алелі DQA1*0501, позитивно асоційованій з целиакією ($\chi^2=7,28$, RR=2,03). Критерій достовірності і відносний ризик відмічено у хворих дітей з алеллю DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97), асоційованою з целиакією. Гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 встановлено у 36 (75%) дітей.

Висновки. Специфічна схильність до целиакії в дітей узбецької популяції асоціюється з генами HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 і *13. Такі алелі, як DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 і *0502, чинять протективний вплив на розвиток целиакії в дітей узбецької популяції. Виявлена висока частота носійства гаплотипу DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 і DQB1*0201 (DQ2 тип) в узбеків (75%) потребує більш ретельного популяційно-генетичного дослідження узбецької популяції за генами HLA II класу DRB1-DQA1-DQB1.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: целиакія, діти, генетика, HLA II класу.

Введение

Изучение целиакии (Ц) является одной из актуальных задач в гастроэнтерологии из-за преобладания этой патологии в структуре заболеваний кишечника, тяжести прогноза и социальной значимости, обусловленной ранней инвалидизацией больных. Интерес к Ц с позиции поиска биологических маркеров связан с выраженным клиническим и морфологическим полиморфизмом, различными прогнозами течения [1,2,3,5,9,17–19,21–23,27, 28].

Целиакия — это системное аутоиммунное заболевание, вызванное диетическим приемом глютена у меньшинства лиц с генетической предрасположенностью к HLA [31]. В мире распространенность Ц наблюдается примерно в 1% населения, несмотря на некоторые географические и этнические различия. Недавние эпидемиологические исследования показали, что распространенность Ц у детей может быть выше 1% [11,32].

Целиакия является мультифакториальным заболеванием аутоиммунной природы, в развитии которого существенная роль принадлежит наследственной предрасположенности. В связи с этим установление генетических факторов предрасположенности к Ц и выявление патогенетических значимых маркеров заболевания имеет большое значение для выделения лиц, входящих в группу повышенного риска разви-

тия болезни (особенно в семьях, где есть больные с целиакией), доклинической диагностики и прогноза течения заболевания, а также для выяснения генетически обусловленных механизмов патогенеза этой патологии.

Актуальность исследования определяется тем, что к настоящему времени вопросы о генетических факторах и механизмах предрасположенности и/или резистентности к Ц еще не нашли своего окончательного решения. Это — иммуноопосредованное заболевание, при котором хорошо известны иммуногенетический фон HLA (гетеродимеры DQ2 и DQ8) и триггер среды (глютен). Действительно, оба фактора необходимы (но не достаточны) для развития Ц. Тем не менее, у пациентов в развивающихся и в развитых странах Ц диагностируется в нетипичных симптомах, т.е. без присутствия каких-либо признанных факторов риска. Поэтому обсуждается возможность и выполнимость расширенных стратегий скрининга для выявления у пациентов болезни кишечника [7,14,16,32].

Участие в контроле иммунного ответа, распознавании антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма — это далеко не полный перечень функций антигенов системы HLA. Нарушение этих функций приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, Ц.

Анализ данных литературы свидетельствует о своеобразности иммуногенетических профилей при различных заболеваниях в узбекской популяции [24,26,34,35]. Однако данные об изучении ассоциаций между HLA-генами в узбекской популяции при Ц не известны.

Цель исследования — установить особенности распределения аллелей HLA II класса у детей узбекской популяции при целиакии.

Материалы и методы исследования

Обследованы 54 ребенка узбекской популяции, больные Ц, состоявшие на учете и получавшие стационарное лечение в РСНПМЦП. Диагностика Ц проведена в соответствии с критериями ESPGHAN. У всех детей изучено молекулярное типирование генов HLA II класса, отвечающих за наследственную предрасположенность к Ц. Возраст обследованных детей составил от 1 до 14 лет, средний возраст — $7,3 \pm 1,9$ лет. В контрольную группу вошли 109 неродственных узбеков без иммунных заболеваний. Это были здоровые добровольцы, которые дали информированное согласие на участие в исследовании. Группа исследования и контроль не имели никакой связи. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом для всех участвующих.

Молекулярное типирование генов HLA II класса, отвечающих за наследственную предрасположенность в Ц, определено методом полимеразой цепной реакции ДНК. Выделение ДНК проведено из 0,5–0,6 мл венозной крови с помощью коммерческих наборов для выделения ДНК Extra — Gene I (Институт иммуноло-

гии и геномики человека АН РУз., г. Ташкент). Все исследуемые прогенотипированы на гены DRB1, DQA1 и DQB1 с помощью коммерческих наборов для гистотипирования HLA-аллелей HISTO TYPE SSP (Медико-Генетический Центр, г. Санкт-Петербург).

Проанализированы отдельные аллельные варианты генов HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1, изучен характер распределения специфичностей HLA II класса локусов DRB1*, DQA1*, DQB1*.

Статистический анализ проведен по формулам частично в Microsoft Excel 2003 и в статистическом программном пакете SISA, Arlequin (версия 3.11).

Результаты исследования

Прогенотипированы 54 ребенка с подтвержденным диагнозом Ц. В результате генотипирования у 48 (88,8%) из них обнаружены гаплотипы DQ2 и DQ8, ассоциированные с Ц, а в 6 (11,2%) детей не найдены гаплотипы, ассоциированные с Ц, но морфологически подтверждена Ц. При этом гаплотипы DQ2 и DQ8 встречались соответственно у 19 (39,5%) и 7 (14,5%) детей. DQ2 обнаружены у 18 (37,5%) из 48 детей в положении транс, у 2 (4,1%) — в виде двух копий димеров DQ2, в 1 (2%) случае — в комбинации с DQ8. Только в 1 (2%) случае найдены DQ8 в виде двух копий димеров DQ8.

Частота встречаемости аллелей HLA-DRB1*07 и *13 была значительно выше по сравнению с контрольной группой (табл.). В то же время у больных типировался вариант HLA-DRB1*15 достоверно реже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о воз-

Таблица

Частота встречаемости специфичностей HLA II класса у детей узбекской популяции при целиакии

Аллель DRB1*	Больные, n=54							Контроль, n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
DRB1*07	11	3,88	0,03	0,04	0,12		2,17	24	0,11
DRB1*12	2	1,53	0,19	0,21	0,02		2,98	3	0,01
DRB1*13	14	6,52	0,01	0,01	0,17		2,53	29	0,13
DRB1*15	3	3,85	0,02	0,05		1,94	0,31	38	0,17
HLA-DQA1									
*0101	11	2,97	0,03	0,08		0,79	0,54	34	0,17
*0102	11	4,01	0,02	0,04		0,94	0,49	34	0,19
*0501	36	7,28		0,01	0,17		2,03	39	0,19
HLA-DQB1									
*0201	36	6,74		0,01	0,16		1,97	41	0,20
*0303	1	3,95	0,03	0,04		4,99	0,16	12	0,05
*0503	4	1,86	0,12	0,17	0,02		2,75	3	0,01

Примечания: n — число аллелей в данной выборке; χ^2 — критерий достоверности, P — показатель значимости по точному критерию Фишера, Pc — показатель достоверности по Пирсону; EF — этиологическая фракция; PF — превентивная фракция, RR — относительный риск.

возможности протективного участия этих аллелей в патогенезе развития Ц.

Аллель DQA1*0102 локуса DQA1 отрицательно ассоциируются с Ц, и это позволяет рассматривать ее в качестве протекторов Ц. Максимальное значение относительного риска и критерий достоверности отмечены в аллели DQA1*0501, т.е. она положительно ассоциируется с Ц ($\chi^2=7,28$, RR=2,03).

Критерий достоверности и относительный риск отмечен у больных детей с DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97), которая ассоциируется с Ц и может рассматриваться как маркер предрасположенности к Ц. Низкое значение относительного риска и высокие показатели критерия достоверности с превентивной фракции (RR=0,16; $\chi^2=3,95$; PF=4,95) при наличии аллели DQB1*0303 свидетельствуют о возможном протективном действии данной аллели. Количество гаплотипа (DQA1*0501 – DQB1*0201) составило 36 (75%).

Обсуждение

Риск развития Ц у лиц, имеющих в генотипе варианты DR7, выявлен среди 23% больных. Самый высокий критерий достоверности определен для аллелей DRB1*07 и *13. Многие исследования утверждают, что именно комбинация антигенов дает более сильную ассоциацию с Ц [12]. Также отмечается, что для Ц характерно наличие гаплотипов HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*07. В представленных в этой статье исследованиях специфическая предрасположенность к Ц у детей узбекской популяции ассоциируется с HLA-DRB1*13 (29,1%).

Высокий риск развития заболевания характерный для носителей с различными сочетаниями аллелей: DQA1*0102, *0501 и DQB1*0201. Сочетание патологических аллелей DQA1*0501 и DQB1*0201 ассоциируется с молекулой DQ2; DQA1*0301 и DQB1*0302 – с молекулой DQ8. В различных регионах мира частота встречаемости данных аллелей при Ц имеет свои особенности и составляет от 50% до 97%. В исследовании Е.Н. Касаткиной [29], проведенном среди группы детей г. Москвы, у 97,2% больных Ц выявлены ассоциированные с глютенотической энтеропатией аллели. При этом основная доля (88,6%) приходится на молекулу DQ2 и 8,6% – на гаплотип DQ8.

Аналогично другим популяциям у больных, принявших участие в данном исследовании, достоверно чаще встречались гетеродимеры DQ2 (75%). Аллели гаплотипа DQ2 в каждом

втором случае кодировались генами в положении транс, т.е. сцепленные аллели DQA1*0501(0505) и DQB1*0201(0202) расположены на одной из хромосом гомологичной пары. Это подтверждает высокую степень риска, наличия HLA-DQ2. В большинстве случаев развитие Ц определяет полная молекула DQ2 (т.е. сочетание одной из аллелей DQA с DQB). Однако существуют исследования, которые указывают на возможность развития заболевания у лиц, имеющих только одну из аллелей гетеродимера DQ2, хотя риск формирования патологического иммунного ответа на пептиды глютена в данном случае, возможно, существенно ниже [13]. В частности, в 2003 г. было обследовано 1008 больных Ц из 5 европейских стран. Среди обследованных у 57 больных обнаружен неполный гетеродимер DQ2, т.е. либо аллель DQA1*501, либо аллель DQB1*201 [10]. В исследовании Neuhausen SL. (2002), в котором приняли участие 19 больных Ц бедуинов, у 4 пациентов выявлена только аллель DQB1*0201 без аллели DQA1*0501 [8]. Аналогичные данные получены в итальянском исследовании, в котором участвовали более 400 детей с Ц. Авторы продемонстрировали, что 6% пациентов имели только аллель DQB1*0201 и 2% – только DQA1*0501 [15]. Результаты современных генетических исследований дали основание полагать, что аллели гетеродимера DQ2 могут определять риск развития Ц как вместе, так и по отдельности.

Сегодня известно, что самый высокий генетический риск имеют гомозиготы с гаплотипом DR3-DQ2, приводящим к формированию двух копий димеров DQ2 в цис-комбинации, а также димер DR3-DQ2/DR7-DQ2, передающийся как в цис-, так и в транс-формах [25]. У 2 детей узбекской популяции обнаружены две копии димеров DQ2, которые имеют высокий генетический риск для популяции.

У детей узбекской популяции, больных целиакией, DQ8 выявлялся в 14,5% случаев, что в 6 раз чаще, чем у европейцев, и в 1 (2%) случае наблюдалось две копии димеров DQ8. Их наличие указывает на высокий риск наследственной предрасположенности к Ц. Для молекулы HLA-DQ8 характерно сочетание аллелей DQA1*0301 и DQB1*0302. Генетическую предрасположенность к Ц в молекуле DQ8 определяет аллель HLA-DQB1*0302, которая всегда наследуется вместе с HLA-DQA1*301, при этом данные аллели всегда располагаются только в цис-положении [15].

Более 95% больных Ц обладают вариантами DQ2 или DQ8. В данном исследовании наблюдалось 48 (88,8%) случаев HLA-ассоциированных Ц, в 2 (4%) случаях больные имели сразу два гаплотипа — DQ8 и DQ2, ассоциированные с очень высоким риском Ц. Причина увеличения риска целиакии заключается в том, что рецепторы, кодирующиеся этими генами, связываются с глиадиновыми белками более прочно по сравнению с другими формами антиген-презентирующих рецепторов. Кроме того, эти формы рецепторов в большей степени активируют Т-лимфоциты и приводят к активации аутоиммунных реакций [30].

Несмотря на значительную ассоциацию Ц с генами DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) и DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302), имеются данные, свидетельствующие о наличии других генов системы HLA, участвующих в развитии Ц. По данным европейских исследователей, 61 (6,05%) из 1008 больных Ц не является носителем ни DQ2 ни DQ8-гетеродимера [30]. В исследовании, представленном в данной статье, 6 (11,1%) из 54 детей являются и DQ2 и DQ8-отрицательными.

Таким образом, на современном этапе исследований мнения большинства исследователей сходятся на том, что наличие генов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 является обязательным, но недостаточным

фактором развития Ц. Отсутствие этих генов почти полностью исключает диагноз Ц. Обнаружение патологических аллелей у пациентов позволяет с высокой вероятностью заподозрить Ц.

Генотип пациентов в различных регионах может иметь некоторые особенности и наличие характерных аллелей для узбекской популяции. Полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований для установления особенностей генотипа у больных Ц в узбекском регионе.

Выводы

Специфическая предрасположенность к Ц у детей узбекской популяции ассоциируется с генами HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201, HLA-DRB1*07 и *13. Такие аллели, как DRB1*15, DQA1*0102, DQB1*0303 и *0502, оказывают протективное действие на развитие Ц у детей узбекской популяции.

Обнаруженная высокая частота носительства гаплотипа DRB1*13 — HLA-DQA1*0501 и DQB1*0201 (DQ2 тип) в узбеков (75%) требует более тщательного популяционно-генетического исследования узбекской популяции по генам HLA II класса DRB1-DQA1-DQB1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abujabarowa ZM. (2016, Mar-Apr). Immunogenetic profile of Uzbek children with celiac disease. *European Science Review*. Austria, Vienna: 3, 4: 34–36.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler AD, Giorgio1 De R, Catassi C, Fasano A et al. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 17: 142.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Knut E, Lundin A, Makharia KG, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. (2019). Coeliac disease. *Nature reviews. Disease primers*. 5: 3.
4. Heel van DA, West J. (2006). Recent advances in coeliac disease. *Recent advances in clinical practice*. *BMJ*. 55 (7): 1037–1046. doi:10.1136/gut.2005.075119.
5. Singh P, Arora A, Strand AT, Leffler AD, Catassi C, Green HP, Kelly PC, Ahuja V, Makharia KG. (2018, Jun). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 16 (6): 823-836e2. Epub 2018 Mar 16. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
6. Silvestri DeA, Capittini C, Poddighe D, Valsecchi C, Marseglia G, Tagliacarne SC, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C. (2018, Jan 17). HLA-DQ genetics in children with Celiac disease: A meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ — chains. *Pediatric Research*. 83: 564-572. doi: 10.1038/pr.2017.307.
7. Poddighe D, Capittini C, Gaviglio I, Brambilla I, Marseglia GL. (2019). HLA-DQB1*02 allele in children with celiac disease: Potential usefulness for screening strategies. *Int J Immunogenet*: 1-4.
8. Holopainen P, Mustalahti K, Uimari P et al. (2001, May). Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *BMJ*. 48(5): 696–701.
9. Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, Verma AK, Galeazzi T, Gesuita R, Scattolo N, Cinquetti M, Fasano A, Catassi C. (2020, Mar). Increased Prevalence of Celiac Disease in School-age Children in Italy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 18 (3): 596–603.
10. Karell K, Louka AS, Moodi e SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J, European Genetics Cluster on Celiac Disease. (2003 Apr). HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 64 (4): 469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
11. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. (2018). Glyutenovaya bolezn. *Lancet*. 391: 70–81. [Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. (2018). Глютеновая болезнь. *Ланцет*. 391: 70–81].
12. Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Rodrigo L et al. (2004). MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. *Am J Gastroenterol*. 99 (4): 662–667.
13. Jeannin MP, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. (2004). HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European genetics clusters on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 63: 562–567.
14. Martinez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Nunez C. (2018). HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig*. doi:10.17235/reed.2018.5399/2017.
15. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petron-zelli F, Triglione P, Bonamico M. (1992). A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol*. 33: 133–139.
16. Poddighe D, Turganbekova A, Baymukasheva D, Saduakas Z, Zhanzakova Z, Abdрахmanova S. (2020). Genetic predisposition to celiac disease in Kazakhstan: Potential impact on the clinical practice in Central Asia. *PLoS ONE*. 15 (1): e0226546.

17. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A et al. (2013, Jan). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 62 (1): 43–52. Epub 2012 Feb 16. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
18. Abduzhabarova ZM. (2011). Klinicheskiy polimorfizm, osobennosti geneologicheskogo anamneza i fenotipa detey uzbekskoy populyatsii s tseliakiey. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 2: 33–37. [Абдузжабарова ЗМ. (2011). Клинический полиморфизм, особенности генеологического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с целиакией. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 2: 33–37].
19. Abduzhabarova ZM. (2015). Uzbek populyatsiyasida tseliakiyali bolalarda II sinf HLA uziga hosliklarining uchrashi. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 3: 9–12. [Абдузжабарова ЗМ. (2015). Узбек популяцијасида целиакијали болаларда II синф HLA узига хосликларининг учраши. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 3: 9–12].
20. Abduzhabarova ZM, Kamilova AT. (2016). Immunogeneticheskiy profil detey s tseliakiey uzbekskoy populyatsii. *Ekspirimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. V132 (8): 9–12. [Абдузжабарова ЗМ, Камилова АТ. (2016). Иммуногенетический профиль детей с целиакией узбекской популяции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. В 132 (8): 9–12].
21. Abduzhabarova ZM. (2019). Geneticheskie osobennosti raspredeleniya variantov genov HLA II klassa v zavisimosti ot klinicheskikh fenotipov tseliakii. *International science project*. 22: 16–19. [Абдузжабарова ЗМ. (2019). Генетические особенности распределения вариантов генов HLA II класса в зависимости от клинических фенотипов целиакии. *International science project*. 22: 16–19].
22. Abduzhabarova ZM. (2019). Morfometricheskije aspekty refrakternoy tseliakii u detey. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 3: 17–20. [Абдузжабарова ЗМ. (2019). Морфометрические аспекты рефрактерной целиакии у детей. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 3: 17–20].
23. Abduzhabarova ZM. (2019). Morfometricheskije aspekty tseliakii u detey. *Tibbiyotda yangi kun*. 1 (25): 56–59. [Абдузжабарова ЗМ. (2019). Морфометрические аспекты целиакии у детей. *Тиббиётда янги кун*. 1 (25): 56–59].
24. Ahmedova ShU. (2005). Klinicheskie, molekulyarno-geneticheskie i immunologicheskie osobennosti saharного diabete tipa 1 u detey uzbekskoy populyatsii: Dis kand med nauk. Tashkent: 139. [Ахмедова ШУ. (2005). Клинические, молекулярно-генетические и иммунологические особенности сахарного диабете типа 1 у детей узбекской популяции: Дис канд мед наук. Ташкент: 139].
25. Vohmyanina NV. (2010). Geneticheskie aspekty tseliakii: obzor. *Med genetika*. Moskva: 10: 3–8. [Вохмянина НВ. (2010). Генетические аспекты целиакии: обзор. *Мед генетика*. Москва: 10: 3–8].
26. Nizhevich AA, Scherbakov PL, Ahmadeeva EN i dr. (2010). Immunogeneticheskiy analiz polimorfizma hla antigenov ii klassa pri yazvennoy bolezni, assotsirovannoy s *Helicobacter pylori* u detey. *Ekspirimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 1: 58–63. [Нижевич АА, Щербиков ПЛ, Ахмадеева ЭН и др. (2010). Иммуногенетический анализ полиморфизма hla антигенов ii класса при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 1: 58–63].
27. Kamilova AT, Abduzhabarova ZM. (2008). Tseliakiya v Azii, rasprostranennost, klinicheskie fenotipi. *O'zbekiston tibbiyot jurnali*. 1: 54–55. [Камилова АТ, Абдузжабарова ЗМ. (2008). Целиакия в Азии, распространенность, клинические фенотипы. *О'zbekiston tibbiyot jurnali*. 1: 54–55].
28. Kamilova AT, Abduzhabarova ZM, Israilov RI, Alieva NR. (2010). Tseliakiya u detey uzbekskoy populyatsii: gistologicheskie i morfometricheskije dannije. *Pediatrics, zhurnal im GN Speranskogo*. 2: 54–59. [Камилова АТ, Абдузжабарова ЗМ, Исраилов РИ, Алиева НР. (2010). Целиакия у детей узбекской популяции: гистологические и морфометрические данные. *Педиатрия, журнал им ГН Сперанского*. 2: 54–59].
29. Kasatkina EN. (2012). Kliniko-laboratornaya harakteristika razlichnyih form tseliakii v zavisimosti ot geneticheskikh markerov zabolevaniya: avtoref dis kand med nauk. Moskva: 24: 7. [Касаткина ЕН. (2012). Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания. Автореф дис канд мед наук. Москва: 24: 7].
30. Kurtanov HA, Danilova AL, Yakovleva AE, Savvina AD, Maximova NP. Genetic research of HLA genes I and II class – DRB1, DQA1, DQB1 in patients with celiac disease. *The bulletin of hematology*. XI (2): 44–48. [Куртанов ХА, Данилова АЛ, Яковлева АЕ, Саввина АД, Максимова НР. (2015). Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса – DRB1, DQA1, DQB1. *Вестник гематологии*. XI (2): 44–48].
31. Lindfors K, Chachchi S, Kurppa K, Lundin KE, Mahariya GK, Mirin ML, Myurrey YuA, Verdu EF, Kaukinen K. (2019). Tseliakiya. *Nat Rev Dis Primers*. 5: 3. [Линдфорс К, Чаччи С, Курппа К, Лундин КЕ, Махария ГК, Мирин МЛ, Мюррей ЮА, Верду ЕФ, Каукинен К. (2019). Целиакия. *Nat Rev Dis Primers*. 5: 3].
32. Poddighe D, Rebuffi C, De Silvestri A, Capittini C. (2020, Mar). Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol*. 26 (12): 1365–1381. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1365.
33. Poddige D, Rahimzhanova M, Marchenko Yu, Katassi S. (2019). Detskaya tseliakiya v Tsentralnoy i Vostochnoy Azii: sovremennyye znaniya i rasprostranennost. *Meditsina (Kaunas)*. 55: E11. [Поддиге Д, Рахимжанова М, Марченко Ю, Катасси С. (2019). Детская целиакия в Центральной и Восточной Азии: современные знания и распространенность. *Медицина (Каунас)*. 55: E11].
34. Ruzibakieva MR. (2007). Molekulyarnyy polimorfizm subtipov HLAII klassa u bolnykh hronicheskim virusnym gepatitom s tsirrozmom pecheni «С»-virusnoy etiologii v uzbekskoy populyatsii: Avtoref dis kand med nauk. Tashkent: 20. [Рузибакиева МР. (2007). Молекулярный полиморфизм субтипов HLAII класса у больных хроническим вирусным гепатитом с циррозом печени «С»-вирусной этиологии в узбекской популяции: Автореф дис канд мед наук. Ташкент: 20].
35. Ruzibakiev RM, Prohorova RS, Yazdovskiy BV. (1998). Rasprostranenie genov HLA sredi uzbekov v sravnenii s drugimi etnicheskimi gruppami. *Uzb biologich zhurn*. Tashkent: 6: 49–54. [Рузибакиев РМ, Прохорова РС, Яздковский БВ. (1998). Распространение генов HLA среди уzbekов в сравнении с другими этническими группами. *Узб биологич журн*. Ташкент: 6: 49–54].

Відомості про авторів:

Абдузжабарова Зулфія Муратходжаїна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії Центру розвитку професійної кваліфікації медичних працівників Республіки Узбекистан. Адреса: м. Ташкент, вул Паркентська, 51; тел. (+99891) 163-28-19.

Камілова Алтиной Турсунбаїна — д.мед.н., проф., керівник відділу гастроентерології Республіканського спеціалізованого науково-практичного центру педіатрії Республіки Узбекистан. Адреса: м. Ташкент, вул. Чимбай, 2, пр. Талант, 3.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2020 р., прийнята до друку 7.11.2020 р.

УДК 618.3/5:575.1-053.2

В.І. Похилько, О.Б. Козакевич, В.К. Козакевич, Л.С. Зюзіна, О.І. Мелашченко

Визначення предикторів ризику затримки статокінетичного розвитку і поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та ENOS у передчасно народжених дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 28-33. doi 10.15574/SP.2020.111.28

For citation: Pokhilko VI, Kozakevich EB, Kozakevich VK, Zyuzina LS, Melashchenko EI. (2020). Determination of risk predictors of statokinetic development delay and polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 AND ENOS genes in premature children with very low and extremely low birth weight. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 28-33. doi 10.15574/SP.2020.111.28

Світова статистика та наукові дослідження свідчать, що передчасне народження дітей супроводжується високим ризиком виникнення в них не лише соматичної патології, але й неврологічних і психічних порушень. Тому розроблення клінічної прогностичної моделі розвитку затримки статокінетичного розвитку в ранньому віці дітей, які народилися передчасно, може стати підґрунтям для створення профілактичної програми раннього втручання.

Мета — визначити клініко-генетичні детермінанти формування затримки статокінетичного розвитку дітей, народжених із масою тіла менше 1500 г; розробити алгоритм раннього прогнозування несприятливих наслідків.

Матеріали та методи. Проведено когортне проспективне дослідження, до якого залучено 155 дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Вивчено їх статокінетичний розвиток у 6, 12, 18, 24 та 36 місяців скоригованого віку; встановлено детермінанти, що його визначають. Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та eNOS.

Результати. Виявлено, що у 24 місяці скорегованого віку затримку статокінетичного розвитку мають 19%, у 36 місяців — 16% обстежених дітей, які народилися з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла. Важливими предикторами затримки статокінетичного розвитку виявилися тяжкі внутрішньошлункові крововиливи, перенесена анемія на другому році життя, значна затримка фізичного розвитку у 6 місяців і соціально-економічний статус родини. Встановлено, що найбільша затримка в моторній сфері була в дітей з домінантною генетичною моделлю (GG+AG vs. AA) гена GSTP1.

Висновки. Розроблена модель прогнозування затримки моторного розвитку в ранньому віці має високу специфічність (92,44%) і помірну чутливість (53,33%), що свідчить про можливість її застосування для прогнозування та персоналізованого підходу до лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: прогнозування, статокінетичний розвиток, дуже мала маса тіла, надзвичайно мала маса тіла, передчасно народжені діти.

Determination of risk predictors of statokinetic development delay and polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 AND ENOS genes in premature children with very low and extremely low birth weight

V.I. Pokhilko, E.B. Kozakevich, V.K. Kozakevich, L.S. Zyuzina, E.I. Melashchenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

World statistics and scientific research show that premature birth of children is accompanied by a high risk of not only somatic, but also neurological pathology and mental disorders development. Therefore, the clinical prognostic model development for the research of delayed infant statokinetic development, which was born prematurely, may be the basis for creating a preventive program of early intervention.

Purpose — to determine the clinical and genetic delayed statokinetic development formation determinants of children born with a body weight less than 1500 g; to develop an algorithm for early prediction of adverse effects.

Materials and methods. A cohort prospective study was conducted, which included 155 children with very low and extremely low body weight. Their statokinetic development at 6, 12, 18, 24 and 36 months of adjusted age was studied and the determinants were established. Genetic methods included studies of the GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1, and eNOS genes polymorphism.

Results. It was defined that at 24 months of adjusted age 19% have delayed statokinetic development, at 36 months — 16% of examined children have very low and extremely low body weight. Important predictors that contribute a delayed statokinetic development were severe intraventricular hemorrhages, anemia in the second year of life, significant delay in physical development at 6 months and socio-economic status of the family. The greatest delay in the motor sphere was found in children with a dominant genetic model (GG+AG vs. AA) of the GSTP1 gene.

Conclusions. The developed model for predicting motor developmental delay at an early age has a high specificity (92.44%) and moderate sensitivity (53.33%), which indicates the possibility of its use for forecasting and personalized method of treatment.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: prediction, statokinetic development, very low body weight, extremely low body weight, premature babies, premature infants.

Определение предикторов риска задержки статокинетического развития и полиморфизма генов GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 и ENOS у преждевременно рожденных детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении

В.И. Похилько, Е.Б. Козакевич, В.К. Козакевич, Л.С. Зюзина, Е.И. Мелашенко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Мировая статистика и научные исследования показывают, что преждевременное рождение детей сопровождается высоким риском возникновения у них не только соматической патологии, но и неврологических и психических нарушений. Поэтому, разработка клинической прогностической модели развития задержки стато-кинетического развития в раннем возрасте у преждевременно рожденных детей, может стать основой для создания профилактической программы раннего вмешательства.

Цель — определить клинико-генетические детерминанты формирования задержки стато-кинетического развития детей, родившихся с массой тела менее 1500 и разработать алгоритм раннего прогнозирования неблагоприятных последствий.

Материалы и методы. Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 155 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Изучено их стато-кинетическое развитие в 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста и установлены определяющие его детерминанты. Генетические методы включали исследование полиморфизма генов GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 и eNOS.

Результаты. Выявлено, что в 24 месяца скорректированного возраста задержку стато-кинетического развития имеют 19%, в 36 месяцев ? 16% обследованных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Важными предикторами, способствующими задержке стато-кинетического развития, оказались тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, перенесенная анемия на втором году жизни, значительная задержка физического развития в 6 месяцев и социально-экономический статус семьи. Наибольшую задержку в моторной сфере имели дети с доминантной генетической моделью (GG+AG vs. AA) гена GSTP1.

Выводы. Разработанная модель прогнозирования задержки моторного развития в раннем возрасте имеет высокую специфичность (92,44%) и умеренную чувствительность (53,33), что свидетельствует о возможности ее применения с целью прогнозирования и персонализированного подхода к лечению.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: прогнозирование, статокинетическое развитие, очень низкая и экстремально низкая масса тела, преждевременно рожденные дети.

Вступ

Одним із пріоритетних напрямів досліджень у галузі педіатрії і неонатології в ХХІ ст. є вивчення розвитку вкрай недоношених дітей. Світова статистика та наукові дослідження свідчать, що передчасне народження дітей супроводжується високим ризиком виникнення у них не лише соматичної патології, але й моторних і психічних порушень [3,5,16,20]. Проте, за даними зарубіжних авторів, якісне супроводження дітей високого перинатального ризику, до яких належать і вкрай недоношені малюки, створення ефективних моделей попередження затримки їхнього розвитку, є пріоритетом і дає змогу досягти значного зниження частоти вищезазначених ускладнень [9,13,18]. Тому розроблення клінічної прогностичної моделі розвитку затримки статокінетичного розвитку (СКР) у ранньому віці передчасно народжених дітей може стати підґрунтям для створення профілактичної програми раннього втручання.

Чимало нещодавніх наукових повідомлень звертають увагу на роль поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз і ренін-ангіотензинової системи в розвитку захворювань, порушень фізичного, мовленнєвого та психоемоційного розвитку вкрай недоношених дітей [2,6,7,11,12,14,15,19]. Тому автори статті припускають, що поліморфізм зазначених генів у цих дітей може впливати й на розвиток порушень моторної сфери.

Мета дослідження — визначити клініко-генетичні детермінанти формування затримки

СКР дітей, які народилися з масою тіла менше 1500 г; розробити алгоритм раннього прогнозування несприятливих наслідків.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи: «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер 0120U102856.

Матеріали та методи дослідження

Проведено когортне проспективне дослідження, до якого залучено 155 недоношених дітей з масою тіла при народженні менше 1500 г. Усі діти перебували під спостереженням у Центрі розвитку дитини Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Проведено оцінювання СКР до 36 місяців з урахуванням скоригованого віку (СВ) згідно з наказом МОЗ України від 20.03.2008 № 149 «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [10]. Дітей, залучених до дослідження, розподілено на групи залежно від показників моторного розвитку у 24 місяці СВ:

- 1-ша група — 44 дитини із затримкою СКР (відставання появи навичок на 3 місяці);
- 2-га група — 111 дітей з нормальним СКР (відсутність такого відставання).

Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та eNOS. Матеріалом для дослідження слугувала периферична кров новона-

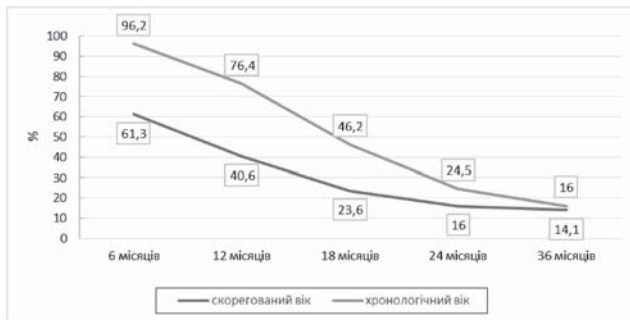


Рис. 1. Динаміка кількості обстежених дітей з затримкою статокінетичного розвитку протягом перших трьох років життя

роджених. Збір крові проводили в об'ємі 0,25 мл. Зразки крові в новонароджених відбирали у стерильні пробірки закритої системи «Моноветт». Після отримання зразки зберігали за температури -20°C до проведення дослідження. Аналіз делеційного поліморфізму генів проводили з використанням мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Ампліфікацію виділеної ДНК проводили в реакційній суміші за Arand M. [1].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Дослідження проведено згідно зі стандартами біоетики. На проведення досліджень та збір даних щодо з'ясування соціально-економічного статусу родини отримано інформовану згоду батьків дітей.

Проаналізовано 8 кандидатів прогностичних змінних, можливо, пов'язаних із затримкою моторного розвитку (соціально-економічний статус родини, особливості антенатального та інтранатального періодів, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ), діагнози та обсяги лікування на стаціонарному та поза-стаціонарному етапах, особливості харчування, маса при народженні, гестаційний вік, захворювання в ранньому віці). За допомогою простого логістичного регресійного аналізу розраховано ризик затримки СКР у передчасно народженої дитини за наявності поліморфізму GST-генів, генів ренін-ангіотензинової системи та вищезазначених клінічних факторів ризику. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США). З метою прогнозування розвитку затримки моторного розвитку в передчасно народжених дітей виконано покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. Відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) використа-

но для ідентифікації факторів ризику. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз показав, що у 6 місяців як хронологічного віку, так і СВ значна кількість немовлят мали затримку СКР — відповідно 96,2% і 61,3% (рис.1). Затримка стосувалася розвитку крупної моторики та навичок дрібного маніпулювання. У 12 місяців частка дітей із затримкою СКР зменшилася та становила відповідно 76,4% і 40,6%. Далі кількість таких дітей достовірно зменшилася і у 24 місяці становила відповідно 24,5% і 16,0% ($p < 0,001$). Слід зазначити, що в 36 місяців відсоток дітей із затримкою СКР майже не змінився і залишився досить високим — 16,0% і 14,10% ($p = 0,970$).

Отримані нами дані не суперечать даним інших дослідників щодо повільного моторного розвитку в зазначеного контингенту немовлят та стосовно необхідності організації системи катанестичного спостереження за ними саме в перші два роки життя [4,8,17].

Проведений логістичний регресійний аналіз не виявив впливу на затримку СКР обстежених дітей факторів, які характеризували перебіг вагітності (екстракорпоральне запліднення, загроза переривання, анемія, гестоз, преєклампсія) та пологів (кесарів розтин, слабкість пологової діяльності, відшарування плаценти). Дослідження показало, що стать дитини, рівень освіти та вид діяльності матері, її сімейний стан, кількість дітей у родині також не мали вірогідного зв'язку з розвитком дефіциту моторних функцій у ранньому віці. Проте встановлено вірогідний зв'язок між рівнем моторного розвитку дитини та матеріальним забезпеченням родини ($\text{ВШ} = 6,74$). Вірогідним виявився зв'язок між незадовільними житловими умовами та ступенем розвитку моторики передчасно народженої дитини; $p = 0,001$ (табл. 1).

За результатами проведеного аналізу, гестаційний вік, оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5-й хвилини і зріст дитини не мали вірогідного зв'язку з рівнем її СКР у ранньому віці. Натомість, діти з затримкою СКР мали достовірно нижчу вагу при народженні порівняно з дітьми без такої затримки ($p = 0,046$).

Рациональне харчування дітей у постнатальному періоді забезпечує дозрівання нервової системи новонародженої дитини та дає змогу подолати деякі несприятливі наслідки недоношеності. Тому в подальшому дослідженні нами

Таблиця 1

Зв'язок між затримкою статокінетичного розвитку дитини у 24 місяці та окремими клінічними прогностичними змінними

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ	P
Маса при народженні	0,99	0,996–0,999	0,046
Зріст	0,93	0,84–1,03	0,173
Гестаційний вік	0,87	0,75–1,01	0,075
Низький рівень матеріального забезпечення (так – 1, ні – 0)	6,74	2,7–16,8	0,000
Незадовільні житлові умови (так – 1, ні – 0)	3,83	1,79–8,17	0,001
Менінгіт (1 – так, 0 – ні)	4,25	0,68–26,32	0,120
ВШК III-IV ст.	15,47	5,27–45,34	0,000
Проведення реанімаційних заходів, у т.ч.:	1,27	0,58–2,79	0,547
ШВЛ	1,67	0,79–3,51	0,172
Тривалість ШВЛ	1,07	1,03–1,12	0,001
Початок ентерального харчування	1,27	0,84–1,94	0,249
Перехід на повне ентеральне харчування	1,06	1,01–1,12	0,016
Збагачення грудного молока, n (%)	0,70	0,35–1,40	0,319
Грудне вигодовування у 6 місяців	0,39	0,16–0,94	0,037
Грудне вигодовування у 12 місяців	0,48	0,18–1,26	0,141
Анемія до 6 місяців	1,61	0,79–3,29	0,191
Анемія до 1 року	11,0	1,19–11,3	0,034
Маса тіла у 6 місяців <3 перцентиля	4,07	1,41–11,71	0,009
Часті гострі захворювання органів дихання	1,44	0,65–3,17	0,361
Захворювання серцево-судинної системи	2,14	0,74–6,2	0,157
Захворювання сечовидільної системи	2,86	1,00–8,18	0,05

вивчено зв'язок між факторами ризику, що характеризують характер харчування на першому році життя, і затримкою СКР передчасно народжених дітей. За результатами дослідження, початок ентерального харчування та введення збагачувачів грудного молока не пов'язані з порушенням моторики передчасно народженої дитини, проте доба переходу на повне ентеральне харчування мала вірогідний зв'язок із розвитком зазначеного стану ($p=0,016$).

Важливим фактором своєчасного моторного розвитку дитини є грудне вигодовування. Так, за результатами дослідження, виключно грудне вигодовування дитини у 6-місячному віку зменшує ризик затримки СКР ($p=0,037$).

Проаналізовано асоціації між певними захворюваннями, з приводу яких лікували дітей із розвитком затримки СКР у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Встановлено, що з показниками моторного розвитку недоношених дітей, народжених із масою тіла менше 1500 г, у 24 місяців СВ найбільшою мірою були пов'язані перенесені дитиною при народженні тяжкі внутрішньошлункові крововиливи – ВШК (ВШ=15,47).

У дітей, які в подальшому мали затримку моторного розвитку, не виявлено суттєвих особливостей інтенсивної терапії та виходжування порівняно з дітьми з оптимальним

розвитком. Проте нами встановлено вірогідний зв'язок між тривалістю ШВЛ і розвитком у дитини в подальшому порушень моторної сфери ($p=0,001$).

Ще одним патологічним станом, що асоціюється з розвитком затримки, як крупної, так і дрібної моторики у 24 місяці, є тривалий перебіг анемії ($p=0,034$).

Кроком подальшого аналізу було визначення внеску поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та домінантних моделей генів PAC (ACE; AGT2R1, e NOS) у розвиток порушення СКР обстежених дітей у 24 місяці життя. Встановлено, що найбільша затримка в моторній сфері була в дітей з домінантною генетичною моделлю (GG+AG vs. AA) гена GSTP1 (ВШ 3,75 [95% ДІ 0,8–19,9]; $p<0,05$).

Таблиця 2

Прогностична модель розвитку затримки статокінетичного розвитку в передчасно народжених дітей

Змінна	β	m	ВШ (95% ДІ)	P
ВШК	2,47	0,59	11,85 (3,72–37,7)	0,000
Анемія на другому році життя	1,47	0,77	4,37 (0,95–19,9)	0,057
Значна затримка фізичного розвитку у 6 місяців	1,17	0,5	3,22 (1,29–8,01)	0,012
Низький рівень матеріального забезпечення	1,51	0,54	4,53 (1,67–13,06)	0,005

Таблиця 3

**Операційні характеристики
прогностичної клінічної моделі**

Характеристика	Значення
Чутливість, %	53,33
Специфічність, %	92,44
Позитивне предиктивне значення, %	83,97
Негативне предиктивне значення, %	72,74
Площа під ROC-кривою	0,8038

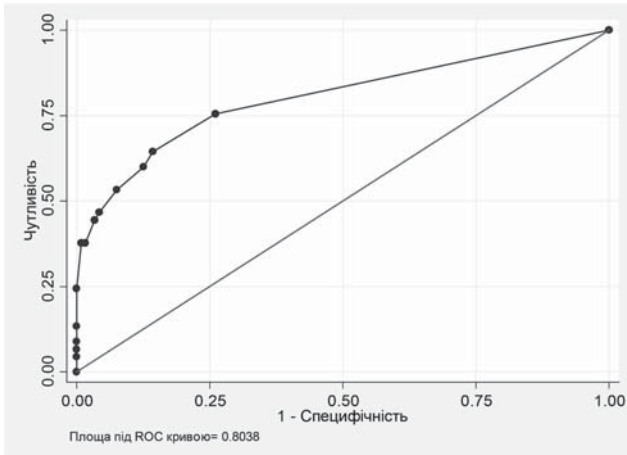


Рис. 2. ROC-крива прогностичної моделі розвитку затримки статокінетичного розвитку в передчасно народжених дітей

Жодна з інших генетичних моделей генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та P450 не впливала на його затримку в два роки СВ.

Більшість визначених нами факторів, що найбільше впливають на затримку моторного розвитку обстежених дітей, можна повністю або умовно попередити. До факторів, що можна попередити, належать маса тіла дитини у 6 місяців <3 перцентилі, тривалість повного або часткового парентерального харчування і штучне вигодовування; а до факторів, що можна умовно попередити — тривалість ШВЛ, певні захворювання (ВШК, анемія) і медико-соціальний статус родини, оскільки більшість із цих факторів повністю або частково залежать від застосування сучасних лікувально-діагностичних технологій на госпітальному етапі. До факторів, що не можна попередити, належить генетична сприйнятливність немовлят до виникнення порушень розвитку дитини. На думку авторів статті, ефективність програм катамнестичного спостереження підвищиться за умови, якщо до неї своєчасно залучатимуть дітей, які мають предиктори виникнення підвищеної захворюваності та порушення розвитку.

Після корекції при множинному регресійному аналізі найсуттєвішими предикторами

несприятливого прогнозу можна вважати значну затримку фізичного розвитку в 6 місяців, тяжкі ВШК, анемію на другому році життя і низький рівень матеріального забезпечення родини.

На основі отриманих даних нами розроблено клінічну модель прогнозування порушення моторного розвитку в ранньому віці дітей, народжених із масою тіла менше 1500 г. До клінічної прогностичної моделі затримки СКР включено такі змінні: маса тіла у 6 місяців <3 перцентилі, перенесені дитиною тяжкі ВШК, анемія на другому році життя і низький рівень матеріального забезпечення родини (табл. 2).

Розроблена прогностична модель розвитку затримки моторних функцій в обстежених дітей мала помірну чутливість і високу специфічність, площа під ROC-кривою — 0,8038 (табл. 3, рис. 2).

Висновки

За результатами аналізу, у 24 місяці СВ затримку СКР мали 19% дітей, у 36 місяців — майже 16% дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Важливими факторами затримки СКР виявилися тяжкі ВШК, перенесена анемія на другому році життя, значна затримка фізичного розвитку у 6 місяців, соціально-економічний статус родини і наявність у дитини домінантної генетичної моделі (GG+AG vs. AA) гена GSTP1.

Розроблена модель прогнозування затримки моторного розвитку в ранньому віці показала високу специфічність (92,44%) і помірну чутливість (53,33%), що свідчить про можливість її застосування для прогнозування та персоналізованого підходу до лікування.

Запровадження генетичного дослідження з метою визначення домінантної генетичної моделі (GG+AG vs. AA) гена GSTP1 у передчасно народжених дітей дасть змогу визначити групу ризику щодо розвитку затримки моторної сфери.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом подальшого дослідження є поглиблене вивчення можливих взаємозв'язків між поліморфізмом генів і рівнем психомоторного розвитку на більшій когорті вкрай недоношених. Такі дослідження дадуть змогу довести роль генетичних механізмів у порушенні розвитку вкрай недоношених дітей і визначити групу ризику щодо розвитку зазначеного стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Arand MA, Muhlbauer R, Hengstler J. (1996). Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 236: 184–186. [Arand MA, Muhlbauer R, Hengstler J. (1996). Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical Biochemistry*. 236: 184–186].
- Horovenko NH, Znamenska TK, Kovalova OM. (2010). Genetychny monitorynh novonarodzhennykh u viddilenniakh intensyvnoi terapii (na prykladі heniv simeystva hlutation-s-transferaz). Poltava: 35. [Горovenko НГ, Знаменська ТК, Ковальова ОМ. (2010). Генетичний моніторинг новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії (на прикладі генів сімейства глутатіон-s-трансфераз). Полтава: 35].
- Iwata S, Nakamura T, Hizume E. (2012). Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years After Very Preterm Birth. *Pediatrics*. 129 (5): 1138–1147.
- Korzhyński YS, Slivinska—Kurchak KB. (2013). Osoblyvosti fizychnoho, psykhomotoroho rozvytku ta zakonornіvnanosti u ditei rannoho vіku, yakі potrebuvaly provedennia shtuchoi ventyliatsii lehen u neonatalnomu periodi. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 4 (48): 69–76. [Коржинський ЮС, Сливінська-Курчак КВ. (2013). Особливості фізичного, психомоторного розвитку та закономірності у дітей раннього віку, які потребували проведення штучної вентиляції легень у неонатальному періоді. *Медицина транспорту України*. 4 (48): 69–76].
- Kozakevych OB. (2016). Fizychny rozvytok vkray nedonoshennykh ditei uprodovzh pershykh trokh rokiv zhyttia ta faktory ryzkyu, shcho vplyvaiut na yoho znachnu zatrymku. *Sovremennia pedyatryia*. 4 (76): 36–39. [Козакевич ОБ. (2016). Фізичний розвиток вкрай недоношених дітей упродовж перших трьох років життя та фактори ризику, що впливають на його значну затримку. *Современная педиатрия*. 4 (76): 36–39].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Demidenkova HH, Martynenko NV, Kashchenko Alu. (2019). Psykho-emotsiyni rozvytok peredchasno narodzhennykh ditei ta determinanty, shcho yoho vyznachaiut. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainy's'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2 (1): 139–144. [Козакевич ВК, Козакевич ОБ, Демиденкова ГГ, Мартиненко НВ, Кашченко АЛ. (2019). Психоемоційний розвиток передчасно народжених дітей та детермінанти, що його визначають. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2 (1): 139–144].
- Kozakevych VK, Kozakevych OB, Ziuzina LS. (2019). Otsinka ryzkyu zatrymky movlennivoho rozvytku ditei, yakі narodyls' z duzhe i nadzvychaino maloіu masoіu тіла. *Sovremennaya pedyatryia*. 1 (97): 36–40. [Козакевич ОБ, Козакевич ВК, Зюзіна ЛС. (2019). Оцінка ризику затримки мовленнєвого розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла. *Современная педиатрия*. 1 (97): 36–40].
- Linda D, Breeman JJ, Baumann N, Bartmann P. (2015). Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*. 136 (3): 415–422. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/08/05/peds.2015>.
- Moore T, Hennessy M, Myles J. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 345: 7961.
- MOZ Ukrainy. (2008). Klinichniy protokol medychnoho dohliadu za zdorovoіu dytynoiu vіkom do 3 rokiv. Nakaz хнвє MOZ Ukrainy № 149 vid 23.03.2008. Ofitsiyniy visnyk Ukrainy: 67. [МОЗ України. (2008). Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років. Наказ МОЗ України № 149 від 23.03.2008. Офіційний вісник України: 67].
- Pokhylo VI, Kozakevych OB, Kaliuzhka OO. (2015). Vplyv polimorfizmu heniv simeystva hlutation-S-transferaz na rozvytok ta zakhvoriuvanist peredchasno narodzhennykh ditei z bronkholehenevoіu dysplaziiєiu. *Aktualni pytannia pedyatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 1 (15): 75–80. [Похилько ВІ, Козакевич ОБ, Калюжка ОО. (2015). Вплив поліморфізму генів сімейства глутатіон-S-трансфераз на розвиток та захворюваність передчасно народжених дітей з бронхолегеневою дисплазією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1 (15): 75–80].
- Pokhylo VI, Ziuzina LS, Kozakevych OB, Martynenko NV. (2020). The contribution of genetic determinants to the development of significant delay in physical development of extremely low-birth-weight infants. *Mizhnarodna naukovo-praktychna konferentsiia «Perspectives Of World Science And Education»*. Osaka: 170–173.
- Riha OO. (2016). Rezultaty katamnesticnoho sposterezhennia za ditmy hrupu ryzkyu. *Likarska sprava*. 1 (2): 96–101. [Pira OO. (2016). Результати катamnестичного спостереження за дітьми групи ризику. *Лікарська справа*. 1 (2): 96–101].
- Rossokha ZI. (2007). Rol henetychnykh ta seredovyschnykh faktoriv u rozvytku patolohichnykh staniv na rannikh etapakh ontogenezu. Kyiv: 149. [Розсоха ЗІ. (2007). Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу. Київ: 149].
- Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD. (2014). Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. *Age (Dordr)*. 36 (4): 9664.
- Shunko YI, Laksha OT, Bielova OO. (2016). Analiz perynatalnoi patolohii ditei, yakі narodyls' z duzhe maloіu masoіu тіла, i stanu zdorovia yikh materiv. *Zdorove zhenschiny*. 1 (107): 176–179. [Шулько ЄЄ, Лакша ОТ, Белова ОО. (2016). Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я всіх матерів. *Здоров'я жінки*. 1 (107): 176–179].
- Silje K, Elgen F, Hysing M, Markestad T, Sommerfelt K. (2016). Mental Health in Children Born Extremely Preterm Without Severe Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics*. 137: 4. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/peds.2015-3002>.
- Yablon OS, Bondarenko TV, Savrun TI, Bykovska OA, Moravska RO. (2018). Dosvid roboty tsentru katamnesticnoho sposterezhennia u Binnytskyi oblasti. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 4 (30): 5–9. [Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Саврун ТІ, Биковська ОА, Моравська РО. (2018). Досвід роботи центру катamnестичного спостереження у Вінницькій області. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 4 (30): 5–9].
- Znamenska TK, Horovenko VI, Pokhylo VI. (2009). Analiz polimorfizmu heniv GSTT1, GSTM1 u novonarodzhennykh, yakі perenesly perynatalnu asfiksiiu. *Pedyatryia, akusherstvo ta hinekolohiia*. 71 (5): 28–29. [Знаменська ТК, Горovenko НГ, Похилько ВІ. (2009). Аналіз поліморфізму генів GSTT1, GSTM1 у новонароджених, які перенесли перинатальну асфіксію. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 71 (5): 28–29].
- Znamenska TK, Shunko YI, Kovalova OM, Pokhylo VI, Mavropulo TK. (2016). Priorytety natsionalnoho planu dii z prypynennia smertei novonarodzhennykh, yakі mozna poperedyty, v ramkakh hlobalnoi stratehii OON «Kozhna zhinka, kozhna dytyna». *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 1 (19): 5–11. [Знаменська ТК, Шулько ЄЄ, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавруполо ТК. (2016). Пріоритети національного плану дій з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН «Кожна жінка, кожна дитина». *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 1 (19): 5–11].

Відомості про авторів:

Похилько Валерій Іванович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-1848-0490>.

Козакевич Вероніка Клавдіївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0001-8332-4788>.

Козакевич Олена Борисівна — к.мед.н., асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5199-9542>.

Зюзіна Лариса Степанівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-0479-523X>.

Мелашенко Олена Іванівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-5829-1790>.

Стаття надійшла до редакції 09.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

О.Ю. Оболонська

Перинатальні фактори ризику та клінічні особливості гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки в недоношених новонароджених

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 34-39. doi 10.15574/SP.2020.111.34

For citation: Obolonska OU. (2020). Perinatal risk factors and clinical features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 34-39. doi 10.15574/SP.2020.111.34

Клінічні особливості гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки (ГЗВАП) залежать від її діаметра, який визначає частоту і тяжкість ранніх ускладнень захворювання. Існують суперечливі дані щодо зв'язку між перинатальними факторами і розвитком великого діаметра ГЗВАП у недоношених дітей.

Мета — визначити в перинатальному анамнезі найбільш значущі фактори ризику, що впливають на діаметр артеріальної протоки, та ранні ускладнення ГЗВАП у недоношених новонароджених.

Матеріали та методи. Обстежено 40 недоношених дітей (гестаційний вік — 29–36 тижнів) із ГЗВАП, які надійшли під спостереження в першу добу життя до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Для аналізу впливу перинатального анамнезу на діаметр ГЗВАП на першу добу життя пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n=19) — діти з ГЗВАП <2 мм, II група (n=21) — діти з ГЗВАП >2 мм.

Наявність хронічних вогнищ інфекції в матері визначено за даними медичної документації, хоріоамніоніту на основі патогістологічного дослідження плаценти. Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених проведено за загальноприйнятою методикою. Ехокардіографію з доплерометрією виконано на 5–11-й годині життя для визначення ГЗВАП.

Результати. Ризик розвитку ГЗВАП діаметром >2 мм у недоношених, матері яких мали ранній гестоз, становить 4,72 (CI=1,15–19,41; p<0,03). Встановлено високий ступінь ризику розвитку діаметра ГЗВАП >2 мм у недоношених у разі наявності в матері хронічних вогнищ інфекції (OR=10,56; CI=1,9–58,53; p<0,005), хоріоамніоніту (OR=13,5; CI=1,51–120,78, p<0,009). Внутрішньоутробна інфекція в недоношених зумовлювала підвищення розміру ГЗВАП >2 мм. Діаметр ГЗВАП >2 мм на першу добу життя в недоношених є фактором ризику виникнення таких ранніх ускладнень, як некротичний ентероколіт (OR=14,55; CI=1,6–131,96, p<0,007), внутрішньошлунковий крововилив (OR=4,29; CI=1,14–16,18, p<0,03), гостре пошкодження нирок на третю (OR=15,94; CI=3,38–75,10, p<0,001) та п'яту добу життя (OR=35,63; CI=5,73–221,50, p<0,001).

Висновки. Обтяжений перинатальний анамнез у недоношених дітей є фактором ризику розвитку ГЗВАП великого діаметра, що визначає виникнення ранніх ускладнень захворювання, тому профілактику ГЗВАП слід починати під час вагітності.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: недоношені діти, перинатальні фактори ризику, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, клінічні особливості.

Perinatal risk factors and clinical features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants

O.U. Obolonska

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro
MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» DRC», Dnipro, Ukraine

The clinical features of the hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) depend on its diameter, which determines the frequency and severity of early complications of the disease. There are conflicting data on the relationship between perinatal factors and the development of large-diameter HSPDA in premature infants.

Purpose — to determine the most significant risk factors in the perinatal history affecting the diameter of the ductus arteriosus and early complications of HSPDA in premature infants.

Materials and methods. We examined 40 premature babies (gestational age — 29–36 weeks) with HSPDA, who were admitted for observation in the first day of life in the department of anesthesiology and intensive care of newborns of the MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» DRC». To analyze the effect of the perinatal history on the diameter of the HSPDA in the first day of life, patients were divided into two groups: Group I (n=19) — children with HSPDA diameter <2 mm, Group II (n=21) — children HSPDA diameter >2 mm.

The presence of chronic foci of infection in the mother was determined according to the medical documentation, chorioamnionitis based on the pathological examination of the placenta. Clinical examination and treatment of premature infants was carried out according to the generally accepted methods. Echocardiography with dopplerometry was performed at 5–11 hours of life to determine HSPDA.

Results. The risk of developing HSPDA >2 mm in diameter in premature infants whose mothers had early gestosis is 4.72 (CI=1.15–19.41; p<0.03). A high degree of risk of development of a HSPDA diameter >2 mm was also established in premature infants in the presence of chronic foci of infection in the mother (OR=10.56; CI=1.9–58.53; p<0.005), chorioamnionitis (OR=13.5; CI=1.51–120.78, p<0.009). Intrauterine infection in premature infants predetermined an increase in the size of HSPDA >2 mm. On the first day of life, a HSPDA diameter >2 mm in premature infants is a risk factor for such early complications as necrotizing enterocolitis (OR=14.55; CI=1.6–131.96, p<0.007), intraventricular hemorrhage (OR=4.29; CI=1.14–16.18, p<0.03), acute kidney injury on the third (OR=15.94; CI=3.38–75.10, p<0.001) and the fifth day of life (OR=35.63; CI=5.73–221.50, p<0.001).

Conclusions. A complicated perinatal anamnesis in premature infants is a risk factor for the development of large-diameter HSPDA, determines the occurrence of early complications of the disease, therefore, prevention of HSPDA should be started during pregnancy.

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

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: premature infants, perinatal risk factors, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, clinical features.

Перинатальные факторы риска и клинические особенности гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных

О.Ю. Оболонская

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

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

Клинические особенности гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) зависят от его диаметра, который определяет частоту и тяжесть ранних осложнений заболевания. Существуют противоречивые данные о связи между перинатальными факторами и развитием большого диаметра ГЗОАП у недоношенных детей.

Цель — определить в перинатальном анамнезе наиболее значимые факторы риска, влияющие на диаметр артериального протока и ранние осложнения ГЗОАП у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Обследовано 40 недоношенных детей (гестационный возраст — 29–36 недель) с ГЗОАП, поступивших под наблюдение в первые сутки жизни в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДОС». Для анализа влияния перинатального анамнеза на диаметр ГЗОАП в первые сутки жизни пациенты были разделены на две группы: I группа (n=19) — дети с диаметром ГЗОАП <2 мм, II группа (n=21) — дети с диаметром ГЗОАП >2 мм.

Наличие хронических очагов инфекции у матери определено по данным медицинской документации, хориоамнионита на основе патогистологического исследования плаценты. Клиническое обследование и лечение недоношенных новорожденных проведено по общепринятой методике. Эхокардиография с доплерометрией выполнена на 5–11-м часу жизни для определения ГЗОАП.

Результаты. Риск развития ГЗОАП диаметром > 2 мм у недоношенных, матери которых имели ранний гестоз, составляет 4,72 (CI=1,15–19,41; p<0,03). Установлена высокая степень риска развития диаметра ГЗОАП >2 мм у недоношенных при наличии у матери хронических очагов инфекции (OR=10,56; CI=1,9–58,53; p<0,005), хориоамнионита (OR=13,5; CI=1,51–120,78; p<0,009). Внутриутробная инфекция у недоношенных предопределяла увеличение размера ГЗОАП >2 мм. Диаметр ГЗОАП >2 мм в первые сутки жизни у недоношенных является фактором риска возникновения таких ранних осложнений, как некротизирующий энтероколит (OR=14,55; CI=1,6–131,96, p<0,007), внутрижелудочковое кровоизлияние (OR=4,29; CI=1,14–16,18; p<0,03), а острое повреждение почек — на третьи (OR=15,94; CI=3,38–75,10; p<0,001) и пятые сутки жизни (OR=35,63; CI=5,73–221,50, p<0,001).

Выводы. Отягощенный перинатальный анамнез у недоношенных является фактором риска развития ГЗОАП большого диаметра, определяет возникновение ранних осложнений заболевания, поэтому профилактику ГЗОАП следует начинать во время беременности.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальные факторы риска, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, клинические особенности.

Вступ

Частота відкритої артеріальної протоки (ВАП) у недоношених залежить від терміну гестації і становить 60–70% при <28 тижнів і 20% при >32 тижнів, а також від маси тіла при народженні — 40–55% при <1000 г і 30% при <1500 г. Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП) — це ситуація, за якої обсяг трансдуктального шунта досить великий, що призводить до надлишкової циркуляції крові в легенях і до розвитку «феномена протокового обкрадання» у великому колі кровообігу зі зниженням перфузії органів [12]. Гемодинамічні розлади визначають виникнення таких ускладнень, як бронхолегенева дисплазія, легенева кровотеча, внутрішньоплощадковий крововилив, некротичний ентероколіт, гостре пошкодження нирок (ГПН), ретинопатія [7,9].

Існують суперечливі дані щодо зв'язку між перинатальними факторами і розвитком

ГЗВАП, а також недостатньою ефективністю її фармакологічної корекції. Розглядаються такі антенатальні фактори ризику, як низький гестаційний вік, жіноча стать, наявність у матері артеріальної гіпертензії, хориоамніоніту [6]. До постнатальних факторів належать асфіксія в пологах, респіраторний дистрес-синдром, застосування надлишкової інфузійної терапії, сурфактанту тощо.

Обсяг трансдуктального шунта залежить від діаметра артеріальної протоки, що визначає частоту і тяжкість ранніх ускладнень ГЗВАП [2]. Важливим моментом первинної профілактики ГЗВАП є визначення зв'язку між перинатальними факторами і розміром артеріальної протоки, частотою розвитку ранніх ускладнень захворювання.

Мета дослідження — визначити в перинатальному анамнезі найбільш значущі фактори ризику, що впливають на діаметр артеріальної протоки та ранні ускладнення ГЗВАП у недоношених новонароджених.

Матеріали та методи дослідження

Когортне проспективне дослідження проведено у 2018–2019 рр. на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» та схвалено комісією з медичної етики лікарні. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації.

Критерії залучення: недоношені новонароджені в терміні гестації 29–36 тижнів із ГЗВАП, підписана інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вроджені вади розвитку, внутрішньомозкові та внутрішньошлунчкові крововиливи III–IV ступеня, сепсис новонароджених, тяжка асфіксія в пологах, захворювання шкіри, затримка внутрішньотрубного розвитку.

Обстежено 40 недоношених дітей з ГЗВАП, які надійшли під спостереження в першу добу життя. Термін дослідження – 10 днів. Вибули з дослідження 6 дітей у зв'язку з розвитком критеріїв вилучення: внутрішньошлунчковий крововилив III–IV ступеня (4 дитини), сепсис новонароджених (2 дитини).

Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою. Наявність хронічних вогнищ інфекції (ХВІ) у матері визначено за даними її медичної документації. Хоріоамніоніт встановлено за результатами патогістологічного дослідження плаценти на підставі загальноприйнятих критеріїв, зазначених у міжнародній класифікації уражень плаценти [11].

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

лі спадної частини аорти, порушення регіонарного кровотоку [14]. Діагностику та стратифікацію ступеня тяжкості ГПН проведено за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [13], для чого вивчено концентрацію сироваткового креатиніну та рівень діурезу.

Для аналізу впливу перинатального анамнезу на діаметр ВАП на першу добу життя пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n=19) – діти з діаметром протоки < 2 мм, II група (n=21) – діти з діаметром протоки > 2 мм.

Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних припущень використано комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок – критерій Манна–Вітні і критерій Краскела–Волліса; для оцінки динаміки – критерій знакових рангів Вілкоксона і критерій Макнемара, для таблиць спряженості – χ^2 -критерій і точний критерій Фішера, для оцінки міри залежності між змінними – кореляція Спірмена. Перевірка нормальності розподілу кількісних вибірок проведено з використанням критерію Колмогорова–Смірнова. Аналіз даних виконано за допомогою пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics 23.

Результати дослідження та їх обговорення

Гестаційний вік обстежених у середньому становив $32,6 \pm 1,93$ тиж., найчастіше 32–34 тиж. – 24 (60,0%) пацієнтів. Термін гестації 29–31 тиж. був у 9 (22,5%), 35–36 тиж. – у 7 (17,5%) недоношених. Маса тіла при народженні: середня – $2037,8 \pm 552,60$ г, низька – у 23 (57,5%), менше 1500 г – у 7 (17,5%), понад 2400 г – у 10 (25,0%) обстежених. У розподілі за статтю відмічалася переважання хлопчиків – 28 (70,0%).

Розмір ВАП на першу добу становив у середньому $2,36 \pm 0,834$ мм. Діаметр ВАП > 2 мм зустрічався в половини недоношених. Дані перинатального анамнезу обстежених дітей залежно від діаметра ВАП наведено в таблиці 1.

Оцінка акушерського анамнезу показала високий відсоток несприятливих варіантів перебігу вагітності у II групі. Так, прояви раннього гестозу спостерігалися в переважної більшості вагітних у II групі та лише в половини в I групі. Ризик розвитку ВАП із діаметром > 2 мм у недоношених, матері яких мали ранній гестоз, становив 4,72 (CI=1,15–19,41; $p < 0,03$). Вагітні з раннім гестозом становлять групу ризику акушерської та перинатальної патології. Так, загроза переривання вагітності відмічалася практич-

Таблиця 1

Взаємозв'язок діаметра ГЗВАП і перинатального анамнезу в недоношених дітей, n (P)

Показник	Діаметр ГЗВАП >2 мм		p<
	ні, n=19 (19%) I група	так, n=21 (15%) II група	
Захворювання нирок в анамнезі*	3 (15,8%)	12 (57,1%)	0,009
Загроза переривання вагітності	13 (68,4%)	20 (95,2%)	0,04
Ранній гестоз*	9 (47,4%)	17 (81,0%)	0,03
Артеріальна гіпертензія вагітних	7 (36,8%)	12 (57,1%)	нс
Анемія вагітних	12 (63,2%)	12 (57,1%)	нс
Гострі респіраторні вірусні інфекції під час вагітності	9 (47,4%)	6 (28,6%)	нс
Інфекції сечових шляхів під час вагітності	8 (42,1%)	6 (28,6%)	нс
Хронічні вогнища інфекції в матері*	9 (47,4%)	19 (90,5%)	0,005
Хоріоамніоніт*	1 (5,3%)	9 (42,9%)	0,009
Часткове відшарування плаценти	8 (42,1%)	11 (52,4%)	нс
Стрімкі пологи	12 (63,2%)	7 (33,3%)	нс
Кесарів розтин	7 (36,8%)	11 (52,4%)	нс
Асфіксія в пологах	8 (42,1%)	8 (38,1%)	нс
Внутрішньоутробна інфекція	0 (0,0%)	6 (28,6%)	0,02
Бронхолегенева дисплазія	8 (42,1%)	12 (57,1%)	нс
Внутрішньошлуночковий крововилив*	7 (36,8%)	15 (71,4%)	0,03
Некротичний ентероколіт*	11 (57,9%)	20 (95,2%)	0,007

Примітки: застосовано χ^2 -критерій і точний критерій Фішера («нс» — значущої різниці не виявлено; * — OR значуще); * — розмір вибірки на 10-ту добу.

но у всіх матерів II групи, що в 1,4 раза частіше, ніж у I групі ($p < 0,04$).

Суттєвих відмінностей у групах щодо частоти таких ускладнень вагітності, як анемія та артеріальної гіпертензії, не виявлено. Між тим, є дослідження, які підтверджують вплив материнської артеріальної гіпертензії на розвиток і низьку ефективність фармакологічної корекції ГЗВАП [6].

Особливості перебігу пологів не відрізнялися: частота часткового відшарування плаценти, стрімких пологів, кесаревого розтину, асфіксії була однаковою в групах.

На особливу увагу заслугове аналіз соматичного анамнезу матерів. Так, гострі захворювання (респіраторні вірусні та інфекція сечових шляхів) зустрічались однаково часто в групах і не були пов'язані з розміром ВАП. Навпаки, ХВІ у матерів (хронічні гінекологічні запальні захворювання, рекурентна інфекція сечової системи, рекурентні хвороби ЛОР-органів) мали істотний вплив на діаметр ГЗВАП. Практично у всіх матерів II групи були ХВІ, що в 2,9 раза частіше, ніж у I групі. Встановлено високий ступінь ризику розвитку діаметра ВАП >2 мм на першу добу життя в разі наявності ХВІ у вагітної (OR=10,56; CI=1,9–58,53; $p < 0,005$).

За результатами патогістологічного дослідження плаценти хоріоамніоніт діагностовано в 9 (42,9%) випадках у II групі та лише

в 1 (5,3%) — у I групі. У разі наявності у вагітної хоріоамніоніту ступінь ризику розвитку діаметра ВАП >2 мм на першу добу життя в недоношених становив 13,5 (CI=1,51–120,78; $p < 0,009$).

Метааналіз 23 досліджень, наведених Н.В. Park та співавт. [10], також показав зв'язок між хоріоамніонітом і ВАП, недостатньою ефективністю її медикаментозного закриття, що автори пов'язують із великим діаметром протоки. В іншому метааналізі 47 досліджень підкреслено суперечливі дані щодо взаємозв'язку хоріоамніоніту та ВАП через значні відмінності у вихідних характеристиках новонароджених, які зазнали впливу хоріоамніоніту [1].

У нашому дослідженні встановлено ще один фактор ризику розвитку діаметра ГЗВАП >2 мм, зокрема: внутрішньоутробна інфекція, діагностована тільки в недоношених дітей II групи (табл. 1). Результати дослідження J.F. Du та співавт. [4] також підтвердили, що внутрішньоутробна інфекція є незалежним фактором ризику ГЗВАП. Дані автори пояснили механізм впливу материнської інфекції на ВАП тим, що патогенні мікроорганізми активують імунну систему і приводять до індукції великої кількості запальних цитокінів (IL-1, TNF- α , IL-8 тощо) та циклооксигенази. У результаті підвищується синтез простагландинів, що є фактором ризику розвитку персистуючої ВАП. Такої ж думки дотримуються інші дослідники [5].

Таблиця 2

Гостре пошкодження нирок у недоношених залежно від діаметра ГЗВАП на першу добу життя, n (P)

ГПН	Діаметр ГЗВАП >2 мм		p<	OR	CI
	ні, n=19 (19 [#])	так, n=21 (15 [#])			
На 3-тю добу	4 (21,1%)	17 (81,0%)	0,001	15,94	3,38–75,10
На 5-ту добу	4 (21,1%)	19 (90,5%)	0,001	35,63	5,73–221,50
На 7-му добу	3 (15,8%)	17 (81,0%)	0,001	22,67	4,37–117,47
На 10-ту добу	1 (5,3%)	9 (60,0%)	0,001	27,00	2,81–259,57
Загалом	4 (21,1%)	19 (90,5%)	0,001	35,63	5,73–221,50

Примітка: застосовано 2-критерій і точний критерій Фішера; [#] – розмір вибірки на 10-ту добу.

Оцінка ранніх ускладнень залежно від діаметра ГЗВАП показала найбільші відмінності в частоті некротичного ентероколіту на першу добу життя – у 1,6 раза частіше (OR=14,55; CI=1,6–131,96; p<0,007), внутрішньошлуночкового крововиливу – у 1,9 раза частіше (OR=4,29; CI=1,14–16,18; p<0,03) у II групі, ніж у I групі. Діагноз бронхолегеневої дисплазії однаково часто зустрічався в групах обстежених.

Нами встановлено взаємозв'язок частоти розвитку такого ускладнення ГЗВАП, як ГПН залежно від діаметра артеріальної протоки (табл. 2). У разі ГЗВАП розміром >2 мм ГПН діагностовано на третю та п'яту добу життя в переважній більшості дітей. Ризик розвитку ГПН на третю та п'яту добу життя становив 15,94 та 35,63 відповідно. На десяту добу життя кількість дітей з ГПН знизилася до 60%, що свідчить про зворотний перебіг цього ускладнення в недоношених дітей з великим розміром ГЗВАП. Таким чином, діаметр ГЗВАП >2 мм на першу добу життя в недоношених дітей є вагомим фактором ризику розвитку ГПН на третю та п'яту добу життя.

Механізм розвитку ГПН в обстежених дітей можна пояснити кількома механізмами. Несприятливі перинатальні фактори спричиняють передчасні пологи, наслідками яких є порушення нефрогенезу зі зниженням кількості нефронів і порушенням їх структури в недоношених дітей [15]. Крім того, доведено внутрішньоутробне пошкодження нирок у дітей, народжених від матерів із хоріоамніонітом [8]. У результаті нирки в недоношених дітей у постнатальному періоді більш чутливі до гіпоперфузії, яка виникає при ГЗВАП [3,12], що приводить до розвитку ГПН.

Таким чином, обтяжений перинатальний анамнез є фактором ризику розвитку ГЗВАП діаметром >2 мм і ранніх ускладнень захворювання – некротичного ентероколіту, внутрішньошлуночкового крововиливу, ГПН. Отримані нами результати підтверджують думку інших дослідників [4], які вважають, що профілактику ГЗВАП слід починати під час вагітності шляхом своєчасної корекції хронічних запальних захворювань у матерів, що приведе до зниження частоти внутрішньоутробних інфекцій, передчасних пологів, летальності.

Висновки

Ризик розвитку ГЗВАП діаметром >2 мм у недоношених, матері яких мали ранній гестоз, становить 4,72 (CI=1,15–19,41; p<0,03).

Встановлено високий ступінь ризику розвитку діаметра ГЗВАП >2 мм у недоношених у разі наявності в матері хронічних вогнищ інфекції (OR=10,56; CI=1,9–58,53; p<0,005), хоріоамніоніту (OR=13,5; CI=1,51–120,78; p<0,009).

Внутрішньоутробна інфекція в недоношеної дитини зумовлює підвищення розміру ГЗВАП >2 мм.

Діаметр ГЗВАП >2 мм у недоношених на першу добу життя є фактором ризику виникнення таких ранніх ускладнень, як некротичний ентероколіт (OR=14,55; CI=1,6–131,96; p<0,007), внутрішньошлуночковий крововилив (OR=4,29; CI=1,14–16,18; p<0,03), а гостре пошкодження нирок – на третю (OR=15,94; CI=3,38–75,10; p<0,001) і п'яту добу життя (OR=35,63; CI=5,73–221,50; p<0,001).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Behbodi E, Villamor—Martinez E, Degraeuwe PL, Villamor E. (2016). Chorioamnionitis appears not to be a Risk Factor for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 28 (6): 37967. doi: 10.1038/srep37967.
- Boichenko AD. (2016). Challenging issues in diagnosis and management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Sovremennaya pediatriya.* 8 (80): 22–25. [Бойченко АД. (2016). Проблемні питання діагностики та тактики ведення гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у передчасно народжених дітей. *Современная педиатрия.* 8 (80): 22–25]. doi: 10.15574/SP.2016.80.22.
- Coffman Z, Steflik D, Chowdhury SM, Twombly K, Buckley J. (2020). Echocardiographic predictors of acute kidney injury in neonates with a patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 40 (3): 510–514. doi: 10.1038/s41372-019-0560-1.
- Du JF, Liu TT, Wu H. (2016). Risk factors for patent ductus arteriosus in early preterm infants: a case-control study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 18 (1): 15–19. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.01.004.
- Kim ES, Kim EK, Choi CW et al. (2010). Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 157 (5): 745–750.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.05.020.
- Lee JA, Sohn JA, Oh S, Choi BM. (2020). Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation. *Pediatr Neonatol.* 61 (4): 439–446. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.016.
- Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. (2019). Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 34: 1129–1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
- Muk T, Jiang PP, Stensballe A, Skovgaard K, Sangild PT, Nguyen DN. (2020). Prenatal Endotoxin Exposure Induces Fetal and Neonatal Renal Inflammation via Innate and Th1 Immune Activation in Preterm Pigs. *Front Immunol.* 30 (11): 565484. doi: 10.3389/fimmu.2020.565484.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. (2020). Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2. Art. No: CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
- Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. (2015). Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 10 (9): e0138114. doi: 10.1371/journal.pone.0138114.
- Redline RW. (2015). Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 213 (4): 21–28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
- Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. (2018). Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front Pediatr.* 6: 62. Published 2018 Mar 15. doi:10.3389/fped.2018.00062.
- Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG et al. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 136 (2): e463-473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
- Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 14 (1): 21–26. doi: 10.1111/chd.12727.
- Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. (2017). Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 4 (1): 2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0.

Відомості про авторів:

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

Стаття надійшла до редакції 05.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

29th World Congress on**Neonatology and Perinatology**

February 08-09, 2021 Webinar

29th World Congress on Neonatology and Perinatology, will be organized around the theme "" NEONATOLOGY MEET 2021 is comprised of keynote and speakers sessions on latest cutting edge research designed to offer comprehensive global discussions that address current issues in NEONATOLOGY MEET 2021

Submit your abstract to any of the mentioned tracks.

Register now for the conference by choosing an appropriate package suitable to you.

More information: <https://neonatology-perinatology.pediatricsconferences.com/>

М.Є. Маменко

Йодний дефіцит у світі та в Україні: поточний стан проблеми

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 40-46. doi 10.15574/SP.2020.111.40

For citation: Mamenko ME. (2020). Iodine deficiency in the world and in Ukraine: current state of the problem. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 40-46. doi 10.15574/SP.2020.111.40

Сьогодні зусилля урядів і громад спрямовані на подолання серйозних наслідків потужних спалахів нового вірусного захворювання, викликаного SARS-Cov-2, при цьому існують прогалини в наданні допомоги хворим із багатьма хронічними захворюваннями, відкладаються або зупиняються програми профілактики найпоширеніших патологічних станів. Це стосується і захворювань, безпосередньо пов'язаних із порушеннями харчування. Для подолання проблеми на популяційному рівні критично необхідним є прийняття законодавчих актів, що регламентують універсальне йодування харчової солі в країні. На цей час в Україні для збагачення солі використовують йодат калію, який є стійкішою сполукою за йодид, що застосовували раніше. Йодат калію дає змогу зберігати йодовану сіль протягом року і більше, не змінює смаку і запаху страв, може використовуватися для консервації та зберігання продуктів харчування. Для найуразливіших категорій населення (новонароджені, діти, вагітні та матері, які годують груддю) актуальним залишається використання саплементів йоду. Оптимальним інструментом для таких профілактичних втручань є саплементи, що містять фізіологічну дозу йоду. На ринку України вони представлені у вигляді таблеток йодиду калію із вмістом 100 мкг і 200 мкг у перерахунку на йод. Загальною метою має бути Україна без йодного дефіциту, де кожна людина отримує відповідну до її потреб кількість йоду, а дітям забезпечена можливість адекватного інтелектуального розвитку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: йодний дефіцит, саплементи йоду.

Iodine Deficiency in the World and in Ukraine: Current State of the Problem

M.E. Mamenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Today, efforts of governments and communities are aimed at coping with severe impacts of new viral disease outbreaks caused by SARS-Cov-2. However, there are gaps in care for patients with many chronic diseases, and programs to prevent the most common conditions are being prevented or stopped. This applies to diseases directly related to eating disorders. To solve the problem at the population level, it is critically necessary to adopt legislative acts regulating the universal iodization of table salt in the country. Currently, in Ukraine, potassium iodate is used for salt enrichment, which is a more stable compound than iodide that was used earlier. Potassium iodate allows you to store iodized salt for a year or more, does not change the taste and smell of food, and can be used for preserving and storing food. For the most vulnerable categories of the population (newborns, children, pregnant women and mothers who are breastfeeding), the use of iodine supplements remains relevant. The optimal tool for such preventive interventions is supplements containing the physiological dose of iodine. On the Ukrainian market, they are presented in the form of pills of potassium iodide with a content of 100 mcg and 200 mcg of iodine. The common goal should be Ukraine without iodine deficiency, where each person receives the amount of iodine corresponding to their needs, and children are provided with the opportunity for adequate intellectual development.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, pregnant women, iodine deficiency, iodine supplements.

Йодный дефицит в мире и в Украине: текущее состояние проблемы

М.Е. Маменко

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

Сегодня усилия правительств и общин направлены на преодоление серьезных последствий мощных вспышек нового вирусного заболевания, вызванного SARS-Cov-2, при этом существуют пробелы в оказании помощи больным со многими хроническими заболеваниями, откладываются или останавливаются программы профилактики наиболее распространенных патологических состояний. Это касается и заболеваний, непосредственно связанных с нарушениями питания. Для решения проблемы на популяционном уровне критически необходимо принятие законодательных актов, регламентирующих универсальное йодирование пищевой соли в стране. В настоящее время в Украине для обогащения соли используют йодат калия, который является устойчивым соединением, чем йодид, который применяли ранее. Йодат калия позволяет хранить йодированную соль в течение года и более, не меняет вкуса и запаха блюд, может использоваться для консервации и хранения продуктов питания. Для наиболее уязвимых категорий населения (новорожденные, дети, беременные и матери, которые кормят грудью) актуальным остается использование саплементов йода. Оптимальным инструментом для таких профилактических вмешательств являются саплементы, содержащие физиологическую дозу йода. На рынке Украины они представлены в виде таблеток йодида калия с содержанием 100 мкг и 200 мкг в пересчете на йод. Общей целью должна быть Украина без йодного дефицита, где каждый человек получает соответствующее его потребностям количество йода, а детям обеспечена возможность адекватного интеллектуального развития.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: йодный дефицит, саплементы йода.

Таблиця 1

Рекомендовані ВООЗ рівні щоденного споживання йоду [22]

Особи	Рекомендоване надходження
Діти віком 0–5 років	90 мкг
Діти віком 6–11 років	120 мкг
Підлітки віком від 12 років та дорослі	150 мкг
Вагітні	250 мкг
Жінки під час лактації	250 мкг

Уже декілька десятиріч Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Організація Об'єднаних Націй (ООН), Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ), Міжнародна рада з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКІДЗ), Iodine Global Network (IGN), інші медичні та громадські організації докладають надзвичайних зусиль, спрямованих на елімінацію йододефіцитних захворювань у всьому світі. Пишаючись досягненнями у цьому напрямі, фахівці вищезазначених організацій висловлюють занепокоєння у зв'язку з кризою в системах громадського здоров'я більшості країн світу, спричиненою пандемією COVID-19. Тоді як зусилля урядів та громад спрямовані на подолання серйозних наслідків потужних спалахів нового вірусного захворювання, викликаного SARS-Cov-2, існують прогалини в наданні допомоги хворим із багатьма хронічними захворюваннями, відкладаються або зупиняються програми профілактики найпоширеніших патологічних станів. Це стосується і захворювань, безпосередньо пов'язаних із порушеннями харчування.

Йод є есенціальним мікроелементом, необхідним для синтезу гормонів щитоподібної залози. Для того щоб тиреоїдний гормоногенез забезпечував потреби людського організму, необхідно забезпечити надходження йоду у відносно стабільній достатній кількості з продуктами харчування щодня (табл. 1). Якщо перерахувати на одиницю маси тіла потребу в йоді, як власне і в тиреоїдних гормонах (ТГ), то вона є набагато вищою в ранньому віці дитини, що зумовлено найвищими за все життя темпами обміну енергії та речовин [28].

Дефіцит йоду призводить до чисельних негативних наслідків для організму людини — йододефіцитних захворювань. До їх числа належить розумова відсталість, непоправне пошкодження головного мозку, підвищення рівня малюкової смертності, репродуктивні ускладнення, порушення розвитку, глухота, і, у будь-якому віці, — зоб і гіпотиреоз (табл. 2). Зниження продукції ТГ становить найбільшу загрозу для таких вразливих категорій населення, як вагітні жінки, новонароджені та діти будь-якого віку. Вважають, що дефіцит йоду є єдиною причиною пошкодження мозку та розумової відсталості в дітей, а цим патологіям можна запобігти шляхом проведення простих профілактичних заходів.

Йодний дефіцит (ЙД) є надзвичайно поширеним у світі природним феноменом, пов'язаним із

нестачею йоду в ґрунті певного регіону і, як наслідок, у продуктах харчування рослинного і тваринного походження, вироблених у даній місцевості.

Проблема ЙД має тривалу історію. Спочатку вона співвідносилася лише з гірськими територіями планети, де йод інтенсивно вимивається дощовими і талими водами, спрямовується потоками гірських річок до океану. Проте нераціональна розробка родючих ґрунтів, внесення до них добрив, гербіцидів і пестицидів, забруднення важкими металами та іншими поллютантами промислового походження призвели до того, що ЙД став проблемою для більшості континентальних країн світу [15,18,27].

Дослідження, проведені в останні десятиліття, показали, що адекватну кількість йоду з продуктами харчування отримує лише населення країн, яке мешкає на берегах морів та океанів і щодня споживає значну кількість свіжих морепродуктів. Останні є єдиним дійсно значущим джерелом йоду серед продуктів харчування людини [15,16,28].

На початку 80-х років ХХ ст. ВООЗ уперше оприлюднила дані про частоту зоба в окремих

Таблиця 2

Спектр йододефіцитних захворювань (ВНО, 2007) [22]

Період життя	Прояви
Особа будь-якого віку	Зоб Гіпотиреоз Підвищення чутливості до радіації
Плід	Спонтанні аборти Мертвонародження Вроджені аномалії Перинатальна смертність
Новонароджені	Ендемічний кретинізм із розумовою відсталістю у сполученні з мутизмом, спастичною диплегією, косоокістю, гіпотиреозом та низкорослістю Малюкова смертність
Діти та підлітки	Порушення ментальних функцій Відставання у психічному розвитку Йодіндукований гіпертиреоз
Дорослі	Порушення ментальних функцій Йодіндукований гіпертиреоз

регіонах планети: від 20% до 60% за найкритичнішої ситуації в країнах, що розвиваються. За даними ВООЗ, від дефіциту йоду на той момент потерпало близько 2 млрд людей, із них 285 млн становили діти шкільного віку (36,4% від усіх дітей цієї вікової категорії). Поширеність йододефіцитних станів була найнижчою в Америці (10,1%), де майже 100 років діяли стратегії масової профілактики, а найвищою — в Європі (59,9%), де в багатьох країнах не було відповідного законодавства [22,27].

У травні 1999 року Всесвітня асамблея охорони здоров'я наголосила, що ліквідація йододефіцитних захворювань стане таким самим тріумфом охорони здоров'я, як і перемога над натуральною віспою та поліомієлітом. 10 травня 2002 року Спеціальна сесія Генеральної асамблеї ООН прийняла Декларацію дій «Світ, сприятливий для життя дітей». Дві глави цього документа «Сприяння здоровому способу життя» і «Забезпечення якісної освіти» зобов'язали уряди країн-членів ООН прийняти невідкладні заходи щодо профілактики йододефіцитних захворювань і забезпечити вільний доступ населення до інформації про захворювання, що виникають унаслідок нестачі йоду в організмі людини.

У 1997–2002 рр. в Україні проведено масштабні епідеміологічні дослідження стану йодного забезпечення та щитоподібної залози у 10 682 дітей віком від 6 до 18 років. Дослідження, виконані в 19 населених пунктах, виявили ЙД різного ступеня тяжкості в усіх областях України: від легкого у м. Києві до середньої тяжкості в Житомирській, Чернігівській та Рівненській областях, а в окремих населених пунктах — навіть ЙД важкого ступеня [12,13]. Так, в одному з районів Київської області медіана йодурії становила 61,61 мкг/л, що відповідало легкій йодній недостатності. При цьому в 36,8% дітей показники екскреції йоду із сечею коливалися в межах 50–10 мкг/л (легкий дефіцит йоду), в 19,1% обстежених йодурія дорівнювала 20–50 мкг/л (ЙД середнього ступеня тяжкості), у 4,4% випадках показники концентрації йоду в сечі були навіть нижчими за 20 мкг/л (тяжкий дефіцит йоду). Лише в 39,7% обстежених дітей йодурія відповідала рекомендованому рівню (понад 100 мкг/л). За цими даними, Київський регіон віднесли до території з легким йодним дефіцитом [12]. Під час досліджень уточнили дані щодо поширеності дифузного еутиреоїдного зоба, визначили показники йодної забезпеченості населення на території

Північного регіону, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції, а також рівень споживання населенням препаратів, що містять йод. Встановлено, що внаслідок дефіциту йоду спостерігалася висока частота випадків зоба у дітей — від 12% до 60% обстежених [12].

Аналогічні дані отримали під час 30-класного дослідження дефіциту мікронутрієнтів на Сході України. Стан йодного забезпечення, за даними медіани йодурії, відповідав легкому йодному дефіциту (83 мкг/л), середня частота зоба серед дітей молодшого шкільного віку становила 27,7% [15].

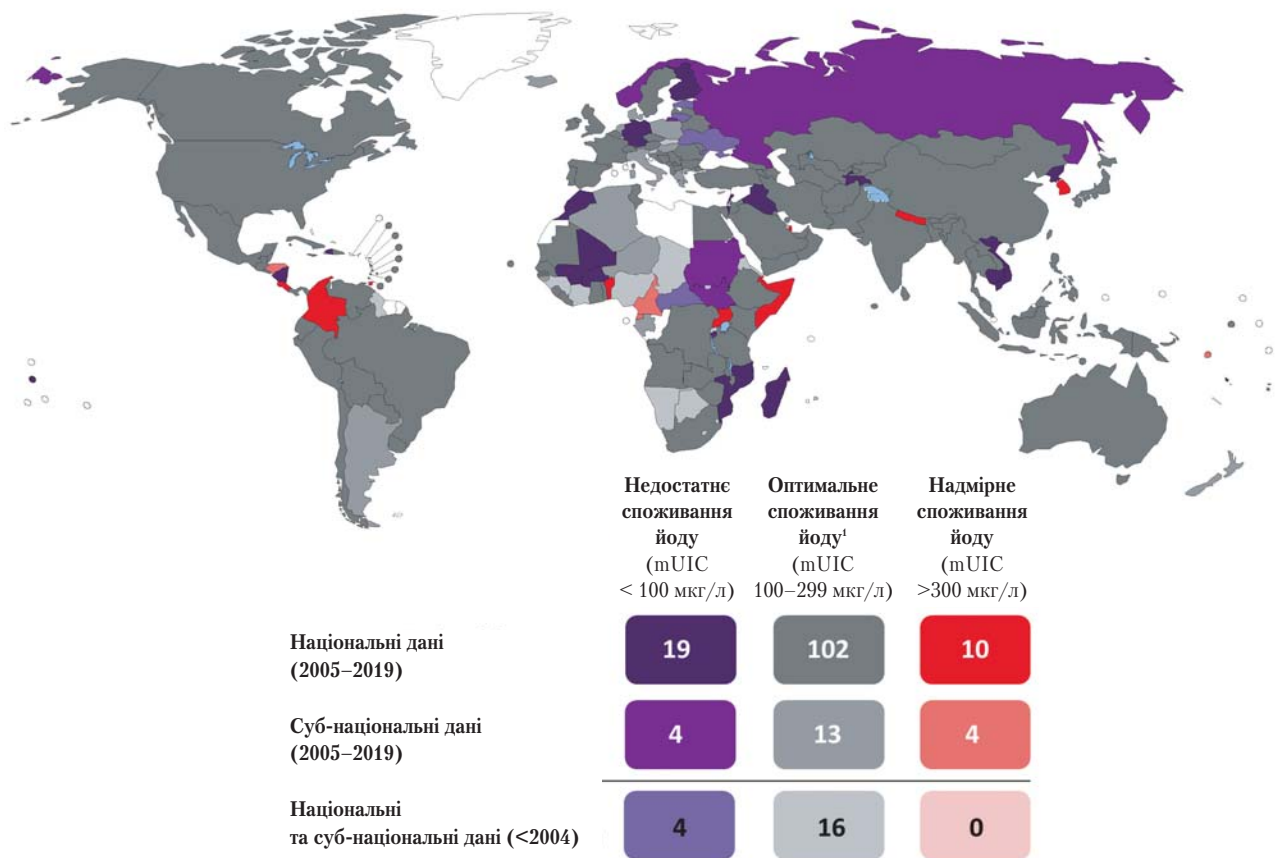
Кожні три роки на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я ООН звітує про досягнення на шляху подолання ЙД. Вже багато років загальна йодизація солі залишається пріоритетною стратегією ліквідації йододефіцитних захворювань. Водночас, для таких уразливих категорій населення, як новонароджені та вагітні жінки, які є особливо чутливими групами населення до ЙД, вирішити проблему лише за допомогою фортифікації харчової солі неможливо. Крім того, виникає певний конфлікт між вживанням йодованої солі як профілактичного продукту і сучасними стратегіями зменшення вживання солі як такої для профілактики серцево-судинних захворювань [9].

У 2019 р. систему показників Iodine Global Network оновили даними 26 нових національних і 5 субнаціональних досліджень. За оновленими даними, на цей час населення 115 країн світу має оптимальне надходження йоду з продуктами харчування (див. карту). Ще 16 країн досягли оптимального йодного статусу раніше, але не проводили досліджень протягом останнього часу для підтвердження цього факту. Шість нових національних досліджень показали зміни у стані йодного забезпечення населення. Так, Ангола та Італія раніше належали до йододефіцитних, але отримали дані про достатнє споживання населенням йоду. Водночас, споживання йоду в кількох країнах, які раніше класифікувалися як йодозабезпечені, зменшилося, у тому числі Камбоджа, Нікарагуа, Таджикистан і Німеччина. Це вкотре підтверджує необхідність постійного моніторингу ефективності програми профілактики ЙД [8].

Україна, як і раніше, оцінюється як країна з неліквідованим ЙД. Щоправда, експерти міжнародних організацій посилаються на дані, отримані до 2004 р., оскільки більш нові загальнонаціональні або субнаціональні дослідження

Глобальні дані щодо показників йодного забезпечення 2020

На основі медіани концентрації йоду в сечі (mUIC) у дітей шкільного віку



¹ Адекватне споживання йоду дітьми шкільного віку відповідає значенням медіани йодурії в діапазоні 100–299 мкг/л і включає категорії, які раніше вважалися «адекватним» (100–199 мкг/л) і «більш ніж достатнім» (200–299 мкг/л) рівнем йоду в сечі.

Інформація з сайту Міжнародної ради по контролю за йододефіцитними захворюваннями (https://www.ign.org/cm_data/Global-Scorecard-2020-MAP-3-June-2020.pdf)

в країні не проводилися. Але немає підстав вважати, що щось суттєво могло змінитися за ці роки. Універсальне йодування солі в країні так і не запроваджене, а географічне розташування та статки населення не залишають надії на регулярне вживання морепродуктів більшістю родин.

COVID-19 загострив проблеми, пов'язані з дефіцитом мікронутрієнтів, особливо в країнах із низьким соціально-економічним рівнем. Надзвичайний рівень інфекційної небезпеки спричинив необхідність введення жорстких обмежувальних заходів, що призвело до небаченої кризи, яка охопила практично всі країни світу. В зоні особливого ризику опинилися найуразливіші категорії населення. Фахівці у всьому світі зазначають про глобальну кризу харчування, адже значна частка населення світу страждає або від відсутності доступу до якісних свіжих продуктів харчування, або від браку коштів для їх придбання. Нещодавно Генеральний секретар ООН попередив, що COVID-19 може порушити функціонування

системи харчування, що спричинить наслідки для здоров'я та харчування, тяжкості і масштабу яких людство не бачило вже більше ніж півстоліття. Ще до пандемії експерти вказували, що майже третина населення світу потерпає від хвороб, асоційованих із дефіцитом харчування [7,19,23].

Пандемія COVID-19 у багатьох країнах світу знизила доступність до свіжих продуктів і продуктів тваринного походження. Карантин порушив вже звичні ланцюги постачання продуктів харчування. Зменшення доходів сім'ї через скорочення штату багатьох трудових колективів, локдаун і світовий економічний спад зумовили значне скорочення споживання фруктів, овочів, м'яса і молочних продуктів, при цьому спричинили збільшення вживання «непсувних» продуктів, таких як борошно, крупи, пресерви та субпродукти, які зазвичай не містять достатньої кількості основних нутрієнтів [14].

У «Керівництві Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо дієти в контексті поточної

пандемії» вказується, що правильне харчування має вирішальне значення для здоров'я, особливо в часи небувалої інфекційної загрози. І йдеться не тільки про недоїдання та втрату маси тіла, які, безумовно, впливають на тривалість життя, розумову і фізичну активність [6], але й про, так званий, «прихований голод». Адже, як відомо, саме мікронутрієнти (мінерали та вітаміни) мають вирішальне значення для адекватного функціонування імунної системи та забезпечення опірності інфекційним захворюванням протягом життя [20].

Звісно, мікронутрієнти потрібні не тільки імунній системі. Загальновідомо, що дефіцит вітаміну А є основною причиною сліпоти, а ЙД викликає цілий спектр йододефіцитних захворювань, зокрема, пошкодження мозку та високий рівень смертності в немовлят та дітей раннього віку. Нестача заліза впливає на перебіг вагітності та пологів, створює суттєву загрозу для здоров'я дітей будь-якого віку, а дефіцит фолієвої кислоти може призвести до вроджених вад нервової системи, зокрема спина біфіда. Крім того, нестача мікронутрієнтів, не менш ніж дефіцит білків, жирів і вуглеводів, впливає на ріст і розвиток дитини [9,11].

Однією з дієвих альтернатив, за умови нестачі певного мікронутрієнту в харчуванні більшості населення певної географічної місцевості або країни, є фортифікація продуктів [3]. Саме тому 07 жовтня 2020 року низка міжнародних організацій, зокрема Food Fortification Initiative, Global Alliance for Improved Nutrition, Helen Keller International, Iodine Global Network, Nutrition International, the Scaling Up Nutrition Movement, UNICEF і the World Food Programme, підписали спільний заклик до термінових заходів для захисту права дітей на повноцінне харчування в ці складні часи. «Доступ до поживних речовин, безпечні та доступні дієти повинні бути забезпечені як наріжний камінь у відповідь на COVID-19», — декларується в цьому документі [9].

Фортифікація — недорогий та ефективний спосіб підвищити вміст вітамінів і мінералів в основних продуктах харчування, які більшість населення вживає щодня. За даними Світового банку та Копенгагенського консенсусу, кожний вкладений у фортифікацію 1 долар приносить у середньому 27 доларів економічної віддачі від запобігання хворобам, поліпшення заробітку та збільшення продуктивності праці [3].

Найбільш відпрацьовані та ефективні стратегії фортифікації, які у світі використовують

для профілактики дефіциту йоду, — це збагачення харчової солі цим мікроелементом.

Йодована сіль (ЙС) залишається найвдалішим прикладом збагачення (фортифікації) харчових продуктів, оскільки її вживає практично все населення світу приблизно в однаковій кількості щодня, до того ж стратегії фортифікації добре відпрацьовані, дешеві та доступні [24].

На цей час в Україні для збагачення солі використовують йодат калію, який є стійкішою сполукою за йодид, що застосовували раніше. Йодат калію дає змогу зберігати йодовану сіль протягом року і більше, не змінює смаку і запаху страв, може використовуватися для консервації та зберігання продуктів харчування. Безпека йодату калію підтверджена експертами ВООЗ ще у 1996 р. Крім того, постановою Кабінету Міністрів України № 143 від 11 лютого 2004 року йодат калію, який використовується для збагачення солі, внесено до переліку харчових добавок, дозволених до використання в харчових продуктах, чим також визнано безпеку цієї речовини.

Фортифікації солі достатньо для більшості категорій населення за умови, що всі постійно вживають йодовану сіль як універсальний носій йоду. Головною перевагою такого підходу є надходження йоду в профілактичній дозі до організму кожного жителя країни незалежно від його інтелектуального, освітнього й матеріального рівня.

Універсальним засобом масової йодної профілактики є ЙС, але такий метод є ефективним за умови прийняття відповідних законодавчих актів [22,24,28].

Спорадичне використання ЙС в окремих домогосподарствах не дає значущого профілактичного ефекту в масштабах популяції. Причини обмеженої ефективності індивідуального використання ЙС в окремих домогосподарствах для профілактики йододефіцитних захворювань полягає в сучасних тенденціях широкого використання таких продуктів харчування, як ковбаси, напівфабрикати, кондитерські продукти тощо, що зазвичай виготовляються в Україні із використанням звичайної нейодованої кухонної солі.

Отже, профілактика йододефіцитних захворювань шляхом фортифікації солі потребує прийняття відповідного законодавства та моніторингу його виконання. Але Україна залишається однією з лише двох країн Східної Європи та Центральної Азії, які не мають програми універсального йодування солі [15,22,25].

Саплементация. У країнах, де не проводять масової йодної профілактики, виникає необхідність застосовувати саплементацию йоду серед найуразливіших до ЙД категорій населення — дітей, підлітків, вагітних і жінок, які годують груддю. Крім того, з огляду на підвищену потребу в йоді у вагітних і жінок під час лактації, додаткову індивідуальну профілактику ЙД цим категоріям населення проводять навіть у країнах, де налагоджена система фортифікації [2,4,5]. Оптимальним інструментом для таких профілактичних втручань є саплементи, що містять фізіологічну дозу йоду. На ринку України вони представлені у вигляді таблеток йодиду калію із вмістом 100 мкг і 200 мкг у перерахунку на йод.

У разі застосування лікарських засобів у вищезазначених групах ризику рекомендовані такі дози:

- діти раннього та дошкільного віку — 50–100 мкг йоду на добу;
- діти молодшого шкільного віку (6–11 років) — 100 мкг йоду на добу;
- діти віком від 12 років і підлітки — 200 мкг йоду на добу;
- вагітні та жінки, які годують груддю, — 200 мкг йоду на добу.

Проведення профілактичних заходів є особливо важливим у вагітних та після народження дитини, оскільки від запліднення та протягом перших 2 років життя відбувається формування структур центральної нервової системи, і адекватна продукція ТГ є критично необхідною. У жінок, які планують вагітність, слід починати профілактику за 3 місяці до запланованого запліднення, проводити протягом періоду вагітності, а після народження дитини — протягом лактаційного періоду. Новонародженим, які перебувають на грудному вигодовуванні, саплементацию проводити не потрібно, якщо мама 1 раз на добу отримує додатково із саплементами щонайменше 150 мкг йоду. Це дає змогу не тільки підвищити вміст йоду у грудному молоці, але й позитивно впливає на тривалість та якість лактації [10,17,21,26]. У разі штучного вигодовування діти зазвичай отримують достатню кількість йоду, оскільки склад неонатальних формул адаптований до потреб дитини. Питання саплементации постає з другого півріччя життя, після введення при-

корму, оскільки об'єм грудного молока або неонатальної формули в харчуванні дитини зменшується, а ЙС, як і будь-яка сіль узагалі, для харчування дітей віком до 2 років не рекомендована. Важливо, щоб у раціоні дитини в цьому віці була морська риба, молочні продукти. Продукти прикорму можна також фортифікувати препаратами калію йодиду (50 мкг на добу) [1,21].

Оскільки ліквідувати йодний дефіцит як природний феномен на певній місцевості неможливо, профілактика йододефіцитних захворювань серед найуразливіших категорій населення має проводитися на постійній основі.

Неприпустимо використовувати для йодної профілактики біологічно активні добавки, які не мають чітко визначеної і, головне, контрольованої кількості йоду у своєму складі, оскільки в разі їх вживання організм, особливо дитини, може отримувати або недостатню, або надмірну дозу йоду, що в обох випадках є нефізіологічним і небезпечним. У 2002 р. Науковий комітет із харчування Європейської комісії здоров'я та захисту споживача опублікував висновок, згідно з яким, «вживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне надходження йоду» із ризиком виникнення порушення функції щитоподібної залози.

Висновки

Незважаючи на значний світовий прогрес у питаннях подолання ЙД, населення України продовжує жити в умовах ризику розвитку йододефіцитних захворювань. Для подолання проблеми на популяційному рівні критично необхідним є прийняття законодавчих актів, що регламентують універсальне йодування харчової солі в країні. Для найуразливіших категорій населення (новонароджені, діти, вагітні та матері, які годують груддю) актуальним залишається використання саплементів йоду. Загальною метою має бути Україна без йодного дефіциту, де кожна людина отримує відповідну до її потреб кількість йоду, а дітям забезпечена можливість адекватного інтелектуального розвитку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M et al. (2008). Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 46: 99–110. doi.org/10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd. PMID:18162844.
- Angermayr L, Clar C. (2004). Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2. Art No: CD003819. doi: 10.1002/14651858.CD003819.pub2.
- Bill&Melinda Gates Foundation. (2020). Doubling down on food fortification to fortify the future. URL: <https://www.gatesfoundation.org/TheOptimist/Articles/food-fortification-to-fortify-the-future>.
- 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.
- 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:* 6. №CD011761.
- Fore Dongyu, Beasley Ghebreyesus. (2020, Aug 22). Child malnutrition and COVID-19: the time to act is now. *The Lancet:* 396.
- Headey et al. (2020, July 27). Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *The Lancet.* URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31647-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31647-0/fulltext).
- Iodine Global Network. (2019). Annual report 2019. URL: https://www.ign.org/cm_data/2019_IGN_Annual_Report_051820.pdf.
- Iodine Global Network. (2020). COVID-19 is making it harder for vulnerable people to access healthy food. URL: <https://www.ign.org/covid-19-is-making-it-harder-for-vulnerable-people-to-access-healthy-food.htm>.
- 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.
- Keats et al. (2019, April 17). Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition.* URL: <https://academic.oup.com/ajcn/article/109/6/1696/547506>.
- Kravchenko VI, Tronko MD, Melnychenko VM ta in. (2002). Vychennia yodnoi zabezpechenosti ditei m. Kyieva. *Likarska sprava.* (8): 59–62. [Кравченко ВІ, Тронько МД, Мельниченко ВМ та ін. (2002). Вивчення йодної забезпеченості дітей м. Києва. *Лікарська справа.* (8): 59–62].
- Kravchenko VI. (2016). Yodnyi defitsyt yak prychna vysokoi rozpovsiudzhenosti tyreoidnoi patolohii sered naselennia rehioniv, shcho postrazhdaly pislia avarii na ChAES. *Zhurnal NAMN Ukrainy.* 2 (22): 222. [Кравченко ВІ. (2016). Йодний дефіцит як причина високої розповсюдженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС. *Журнал НАМН України.* 2 (22): 222].
- Laborde, Martin, Vos. (2020, April 16). Poverty and food insecurity could grow dramatically as COVID-19 spreads. URL: <https://www.ifpri.org/blog/povertyand-food-insecurity-could-grow-dramatically-covid-19-spreads>.
- Mamenko ME. (2010). Profilaktika yodnogo defitsita (k voprosu o neobhodimosti prinyatiya natsionalnoy programy). *Sovremennaya pediatriya.* 2: 39–45. [Маменко МЕ. (2010). Профілактика йодного дефіцита (к вопросу о необходимости принятия национальной программы). *Современная педиатрия.* 2: 39–45].
- Mamenko ME. (2017). Profilaktyka yododefitsytnykh zakhvoriuvan: shcho maie znaty ta mozhe zrobyty pediatr i likar zahalnoi praktyky? (Klinichni rekomendatsii). *Sovremennaya pedyatryia.* 2 (82): 8–16. [Маменко МЕ. (2017). Профілактика йододефіцитних захворювань: що має знати та може зробити педіатр і лікар загальної практики? (Клінічні рекомендації). *Современная педиатрия.* 2 (82): 8–16]. doi: 10.15574/SP.2017.82.8.
- Pankiv VI. (2008). Yodnyi defitsyt i vahitnist: stan problemy ta shliakhy yii vyrishennia. *Zdorovia Ukrainy.* 5 (14): 27–34. [Паньків ВІ. (2008). Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення. *Здоров'я України.* 5 (14): 27–34].
- Pankiv VI. (2013). Endemichniy zob (iododefitsytni zakhvoriuvannia). *Novosti meditsyni i farmatsii.* 2 (8). [Паньків ВІ. (2013). Ендемічний зоб (йододефіцитні захворювання). *Новости медицины и фармации.* 2 (8)].
- Reuters staff. (2020, April 21). Global hunger could double due to COVID-19 blow: U.N. URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-un-food/global-hunger-could-doubledue-to-covid-19-blow-u-n-idUSKBN22313U>.
- United Nations. (2020, June). Policy Brief: The Impact of COVID-19 on Food Security and Nutrition. United Nations. URL: <https://reliefweb.int/report/world/policy-brief-impact-covid-19-food-security-and-nutrition-june-2020>.
- WHO. (2007). Secretariat on behalf of the participants to the Consultation: 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 Nutr.* 10: 1606–1611. PMID:18053287.
- WHO. (2007). Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. 3rd ed. Geneva: 98.
- WHO. (2020). Food and nutrition tips during self-quarantine. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine>.
- World Health Organization. (2014). Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization: 44. ISBN 9789241507929.
- Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. (2002). Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews:* 3. Art No: CD003204. doi: 10.1002/14651858.-CD003204.
- 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.
- Zimmermann MB, Anderson M. (2012). Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition Reviews.* 70 (10): 553–570. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x>. PMID:23035804.
- 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. каф. педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: г. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044)-412-16-70. <http://orcid.org/0000-0001-7487-2993>.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

УДК 616.348-053.31:617-089.5-031.83

О.О. Власов

Сучасне вирішення проблеми знеболювання в новонароджених із некротизуючим ентероколітом

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 47-52. doi 10.15574/SP.2020.111.47

For citation: Vlasov OO. (2020). Modern solution to the problem of pain relief in newborns with necrotizing enterocolitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 47-52. doi 10.15574/SP.2020.111.47

На сьогодні не викликає сумніву, що новонароджені відчувають біль. Вони мають короткострокові і довгострокові наслідки болю, у тому числі порушення неврологічного і поведінкового розвитку. Для сприйняття болю мають функціонувати анатомічні структури, за якими імпульс надходить до центральної нервової системи, і нейроендокринна система, що забезпечує відповідну реакцію організму на біль. Діагностика больового синдрому в новонароджених проводиться за допомогою оцінки поведінкової, фізіологічної та гормональної реакції, які виникають у відповідь на больовий подразник. Серед трьох найпоширеніших шкал оцінки болю (PIPP, CRIES, COMFORT) частіше застосовується шкала PIPP, однією зі значущих переваг якої є прийняття до уваги ступеня зрілості та терміну народження дитини, разом з оцінкою поведінкових реакцій, фізіологічних параметрів (частота серцевих скорочень, рівень сатурації), робота мимічної мускулатури.

Сучасні стратегії лікування гострого болю базуються на концепції мультимодальної аналгезії, головною ідеєю якої є підвищення ефективності анальгетиків з одночасним зниженням частоти розвитку побічних ефектів на тлі застосування препаратів різних груп із різними «точками прикладення». Втручання для контролю болю в новонароджених може бути як нефармакологічним, так і фармакологічним. У разі відносно стабільного стану хворого з некротизуючим ентероколітом доопераційний етап анестезіологічного забезпечення слід сфокусувати на оцінюванні і корегуванні респіраторного, циркуляторного і метаболічного статусу, а також як на невід'ємній складовій вищезазначених впливів — оцінювання і корегування поточних гематологічних та коагуляційних порушень. У разі підозрюваного або терапевтичного некротизуючого ентероколіту головні лікувальні втручання потрібно спрямувати на створення умов так званого «відпочинку» для кишечника, його декомпресії та призначення антибіотиків широкого спектра дії. Тому, анестезіологічне забезпечення при некротизуючому ентероколіті полягає в продовженні поточної інтенсивної терапії і реанімації, що особливо доцільно, коли критично хворий новонароджений потребує життєво необхідного рятувального хірургічного втручання.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: біль, новонароджені, аналгезія, некротизуючий ентероколіт.

Modern solution to the problem of pain relief in newborns with necrotizing enterocolitis

O.O. Vlasov

MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» DRC», Dnipro, Ukraine

To date, there is no doubt that newborns feel pain. They have short-term and long-term effects of pain, which include disorders of neurological and behavioral development. The perception of pain requires the functioning of the anatomical structures through which the impulse enters the central nervous system, and the neuroendocrine system, which provides the body's response to pain. Diagnosis of pain in newborns is made by assessing the behavioral, physiological and hormonal responses that occur in response to a painful stimulus. Among the three most common pain assessment scales, the PIPP scale is used more often, one of the significant advantages of which is taking into account the degree of maturity and the term of birth of the child, together with the assessment of behavioral responses, physiological parameters (heart rate, oxygen saturation), the work of facial muscles.

Modern strategies for the treatment of acute pain are based on the concept of multimodal analgesia, the main idea of which is to increase the effectiveness of analgesics while reducing the incidence of side effects, using drugs of different groups with different points of application. Interventions to control neonatal pain can be both non-pharmacological and pharmacological. In the case of a relatively stable condition of a patient with necrotizing enterocolitis, the preoperative stage of anesthetic management should be focused on assessing and adjusting the respiratory, circulatory and metabolic status, as well as on the assessment and correction of current hematological and coagulation disorders as an integral part of the above actions. In the case of suspected or therapeutic necrotizing enterocolitis, the main therapeutic interventions should be aimed at creating conditions for the so-called «rest» for the intestine, its decompression and the appointment of broad-spectrum antibiotics. Therefore, anesthetic management of necrotizing enterocolitis is the need to continue the current intensive care and resuscitation, which is especially useful in cases where a critically ill newborn needs vital rescue surgery.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: pain, newborns, analgesia, necrotizing enterocolitis.

Современное решение проблемы обезболивания у новорожденных с некротизирующим энтероколитом

А.А. Власов

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

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что новорожденные чувствуют боль. Они имеют краткосрочные и долгосрочные последствия боли, которые включают нарушения неврологического и поведенческого развития. Для восприятия боли должны функционировать анатомические структуры, по которым импульс поступает в центральную нервную систему, и нейроэндокринная система, которая обеспечивает ответную реакцию организма на боль. Диагностика болевого синдрома у новорожденных детей проводится с помощью оценки поведенческой, физиологической и гормональной реакции, возникающие в ответ на болевой раздражитель. Среди трех самых распространенных шкал оценки боли (PIPP, CRIES, COMFORT) чаще применяется шкала PIPP, одной из значимых преимуществ которой является принятие во внимание степени зрелости и срока рождения ребенка, вместе с оценкой поведенческих реакций, физиологических параметров (частота сердечных сокращений, уровень сатурации), работа мимической мускулатуры.

Современные стратегии лечения острой боли основаны на концепции мультимодальной анальгезии, главной идеей которой является повышение эффективности анальгетиков с одновременным снижением частоты развития побочных эффектов при применении препаратов различных групп с различными точками приложения. Вмешательство для контроля боли у новорожденных может быть как нефармакологическим, так и фармакологическим. В случае относительно стабильного состояния больного с некротизирующим энтероколитом дооперационный этап анестезиологического обеспечения следует сфокусировать на оценке и корректировке респираторного, циркуляторного и метаболического статуса, а также как на неотъемлемой составляющей вышеупомянутых действий — оценке и корректировке текущих гематологических и коагуляционных нарушений. В случае подозреваемого или терапевтического некротизирующего энтероколита главные лечебные вмешательства нужно направить на создание условий так называемого «отдыха» для кишечника, его декомпрессии и назначение антибиотиков широкого спектра действия. Поэтому анестезиологическое обеспечение при некротизирующем энтероколите заключается в продолжении текущей интенсивной терапии и реанимации, что особенно целесообразно в тех случаях, когда критически больной новорожденный нуждается в жизненно необходимом спасательном хирургическом вмешательстве.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: боль, новорожденные, анальгезия, некротизирующий энтероколит.

На сьогодні не викликає сумніву, що новонароджені відчувають біль. Вони мають короткострокові й довгострокові наслідки болю, у тому числі порушення неврологічного і поведінкового розвитку. Наслідками тяжкого і неодноразового болю є розвиток внутрішньошлуночкових крововиливів, перивентрикулярної ішемії, підвищення ризику метаболічного ацидозу, сепсису, ДВЗ-синдрому. Збільшення кількості процедур, що супроводжуються ушкодженням шкіри, пов'язане з наявністю в такій категорії дітей більш тонкого шару сірої речовини кори головного мозку у віці 7 років. Стрес, викликаний неонатальним болем, пов'язаний зі зниженням когнітивних і моторних навичок у коригованому віці від 8 до 18 років, а також з ознаками тривожної депресивної поведінки у віці від 18 місяців до 30 років [1,2,8,9].

Ефективний контроль болю передбачає втручання для запобігання болю, оцінювання тяжкості больових реакцій, ефективного знеболювання і подальшу переоцінку адекватності втручання, визначення необхідності подальших дій.

Сучасні стратегії лікування гострого болю базуються на концепції мультимодальної анальгезії, головною ідеєю якої є підвищення ефективності анальгетиків з одночасним зниженням частоти розвитку побічних ефектів на тлі застосування препаратів різних груп із різними «точками прикладення». Головні фармакологічні групи анестетиків впливають на різні патофізіологічні компоненти розвитку болю, тому їх ефекти з високою імовірністю розвиваються комплементарно.

У 2006 р. Американська академія педіатрії та Канадська педіатрична спільнота опублікували положення, в яких ідеться, що кожен заклад медичної допомоги має розробити програму контролю неонатального болю, спрямовану на скорочення кількості інвазивних процедур і профілактику гострого болю, пов'язаного

з ними, напрацювати методики рутинної оцінки болю і створити алгоритм знеболювання.

Визначення болю не змінилося з моменту його першої публікації у 1979 р. Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) описує біль як неприємне сенсорне і емоційне переживання, пов'язане з реальним або потенційним пошкодженням тканини, або описує умови такого пошкодження [3,7]. Інтерпретація болю суб'єктивна. Вираження болю в новонароджених не вписується у вузькі рамки запропонованого визначення болю, оскільки потребує самостійного звіту про відчуття болю. З огляду на те, що новонароджені не можуть описати власний біль словами, оцінка больового синдрому в них проводиться за іншими ознаками: поведінкової і фізіологічної реакції у відповідь на больове подразнення.

На сьогодні опубліковано щонайменше 37 шкал оцінки болю в новонароджених. Найвідоміші — PIPP (*premature infant pain profile*), NIPS (*neonatal infant pain score*), NFCS (*neonatal facial coding system*), N-PASS (*neonatal pain, agitation and sedation scale*), CRIES (*cry, requires oxygen, increased vital signs, expression, sleeplessness*), COMFORT scale, DAN (*Douleur Aigue du Nouveau-ne*). Ці шкали прості та дієві, тому клінічне використання їх широко розповсюджено у відділеннях інтенсивної терапії та постінтенсивного догляду.

Серед трьох найпоширеніших шкал оцінки болю (PIPP, CRIES, COMFORT) частіше застосовується шкала PIPP, однією зі значущих переваг якої, на нашу думку, є прийняття до уваги ступеня зрілості та терміну народження дитини, разом з оцінкою поведінкових реакцій, фізіологічних параметрів (частота серцевих скорочень, рівень сатурації), робота мимічної мускулатури.

Шкала PIPP, за даними міжнародного та власного досвіду, ефективна та доцільна для використання у неонатологічних відділеннях, тому рекомендована для оцінювання процедурного болю та болю в післяопераційному періоді:

PIPP (premature infant pain profile) – оцінка в балах:

- 1) Гестаційний вік:
 - ≥ 36 тижнів – 0;
 - 32–35 тижнів 6 днів – 1;
 - 28–31 тиждень 6 днів – 2;
 - < 28 тижнів – 3.
- 2) Поведінка (поведінкові реакції):
 - активний / у стані неспанння очі розплющені, є фаціальні рухи – 0;
 - спокійний / неспанння, очі розплющені, немає фаціальних рухів (робота мимічної мускулатури) – 1;
 - активний / у стані сну очі заплющені, робота мимічної мускулатури спостерігається – 2;
 - спокійний / у стані сну очі заплющені, робота мимічної мускулатури не спостерігається – 3.
- 3) Максимальна частота серцевих скорочень:
 - підвищення на 0–4 удари за хвилину – 0;
 - підвищення на 5–14 удари за хвилину – 1;
 - підвищення на 15–24 удари за хвилину – 2;
 - підвищення на 25 і більше ударів за хвилину – 3.
- 4) Мінімальна киснева сатурація:
 - зниження від 0% до 2,4% – 0;
 - зниження від 2,5% до 4,9% – 1;
 - зниження від 5% до 7,4% – 2;
 - зниження на 7,5% і більше – 3;
- 5) Нахмурювання надбрівних дуг:
 - відсутнє ($\leq 9\%$ часу) – 0;
 - мінімальне (10–39% часу) – 1;
 - помірне (40–69% часу) – 2;
 - максимальне ($< 70\%$ часу) – 3.
- 6) Примусове заплющення очей:
 - відсутнє ($\leq 9\%$ часу) – 0;
 - мінімальне (10–39% часу) – 1;
 - помірне (40–69% часу) – 2;
 - максимальне ($\geq 70\%$ часу) – 3.
- 7) Нахмурювання назолабіальної складки:
 - відсутнє ($\leq 9\%$ часу) – 0;
 - мінімальне (10–39% часу) – 1;
 - помірне (40–69% часу) – 2;
 - максимальне ($\geq 70\%$ часу) – 3.

Поведінкові реакції оцінюються шляхом спостереження за малюком протягом 15 с до і після болісного втручання, а також до і після введення знеболювального препарату (протягом 30 хв після внутрішньовенного введення препарату і 60 хв після орального застосування). Оцінюються базові або висхідні значення частоти серцевих скорочень і сатурації, а також стан миміки. Будь-які зміни базових

даних слід відмічати протягом 30 с, після цього обчислити загальну кількість балів.

Загальна кількість балів може становити від 0 до 21. При цьому оцінка від 0 до 6 балів свідчить про мінімальний біль або його відсутність, від 6 до 12 балів – про біль від легкого до помірного ступеня, а понад 12 балів – про тяжкий біль.

Відповідно, за кількості балів від 0 до 7 немає потреби в активних втручаннях, від 7 до 12 балів зазвичай проводяться нефармакологічні заходи, а понад 12 балів – фармакологічні втручання.

Звісно, що існування великої кількості шкал та інструментів оцінки болю для цієї категорії хворих свідчить про відсутність ідеальної шкали, але як мінімум ідея впровадження такого підходу продиктована нагальною необхідністю.

Опубліковані дані перспективного когортного дослідження, проведеного в 243 відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (обстежено 6 648 новонароджених), засвідчили, що рекомендації із запобігання болю застосовуються у 75% європейських закладах. У 10% обстежених новонароджених проводиться оцінка хронічного болю щодня, у 30–58% – оцінка гострого й процедурного болю. У менше ніж половини новонароджених, які отримували аналгезію, анестезію або седацию, регулярно оцінюється виразність болю. 67% співробітників вказують на складність оцінки постійного болю в новонароджених дітей і на важливість формування загального враження про комфорт дитини [4,6].

Таким чином, оцінка болю як і раніше базується на перевірених мультимодальних, але суб'єктивних інструментах оцінки болю. Розроблення більш сучасного обладнання для кількісної оцінки болю передбачає використання таких параметрів, як динаміка серцевого ритму, артеріального тиску, показників неінвазивної інфрачервоної спектроскопії, амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії, вимірювання провідності шкіри тощо.

Втручання для контролю болю в новонароджених можуть бути як нефармакологічними, так і фармакологічними [1,2,3,6,7,8,9].

Нефармакологічні втручання:

А. Екзогенні впливи, зокрема, модифікація факторів зовнішнього середовища:

- зведення кількості болісних процедур до мінімуму;
- зниження рівня шуму і освітлення, а також інших фізичних подразників;

- збереження / дотримання спокійної і виваженої атмосфери під час процедури / втручання;
- кластеризація процедур, раціональне об'єднання / розподілення процедур у часі і просторі.

В. Фізичні та психологічні втручання:

- метод «кенгуру» або просто перебування на руках у матері;
- нехарчове / некалорійне смоктання — годування груддю, за можливості;
- використання концентрованих розчинів сахарози / глюкози;
- відволікаючі втручання під час процедур (сенсорна сатурація);
- тактильна стимуляція, позиціонування.

Фармакологічні втручання:

- місцеві методики (нанесення крему лідокаїну, прилокаїну, ЕМЛА, теоретично трансбукальні препарати);
- застосування системних знеболювальних препаратів різних груп (нестероїдні протизапальні препарати, парацетамол, системне застосування опіюідів);
- застосування методик регіонарної та загальної анестезії.

Загальні принципи контролю процедурного болю в новонароджених:

- Під час кожної процедури слід використовувати екзогенні, поведінкові та нефармакологічні заходи забезпечення комфорту. Фармакологічні втручання, використовувані в поєднанні з цими впливами, можуть супроводжуватись адитивним або синергічним ефектом у процесі контролю процедурного болю і стресу.
- Перед плановими процедурами (забір крові, створення судинного доступу) оптимальним є досягнення стану спокійного неспання. За можливості, не слід переривати сон, а проводити процедуру через деякий час після годування, окремо від будь-яких інших болісних інвазивних процедур.
- Процедуру слід проводити в спокійній обстановці, звівши до мінімуму вплив додаткових подразників (світло і шум). Під час процедури новонароджені мають бути сповиті в теплі пелюшки.
- Моніторинг болю і стресу під час аналгезії або інвазивних процедур за допомогою неонатальних шкал може полегшити титрування болезаспокійливих засобів і поліп-

шити розуміння того, як почувається новонароджений.

- У кінці процедури необхідно контролювати фізіологічні параметри доти, доки вони не повернуться до початкового стану. Не слід планувати жодних інших інвазивних процедур протягом якнайменше двох наступних годин.

У 2009 р. Італійська група експертів-неонатологів розробила керівні принципи для надання допомоги клініцистам у лікуванні процедурного болю [5].

У цілому, біль у новонароджених найкраще контролювати за допомогою різноспрямованого підходу. N. Witt та співавт. [10] пропонують такий багаторівневий структурований підхід до контролю процедурного болю:

- Базовий рівень. Уникати процедур, пов'язаних із розвитком больових реакцій; поміркований підхід до планування й необхідності процедур (лабораторних, пов'язаних із забором крові); неінвазивний моніторинг.
- Перший рівень. Процедури: укол п'яти, пальця, видалення пластиру, зміна пов'язок, лікування ран, венозні й артеріальні пункції, підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції, периферична венозна катетеризація, видалення периферичних венозних катетерів, постановка центральних ліній, введення шлункового зонда, катетеризація сечового міхура, екстубація трахеї, люмбальна пункція, катетеризація периферичної артерії, черезшкірна катетеризація центральних вен, обрізання, постановка плеврального дренажу. Знеболювання: нехарчове смоктання, оральне застосування сахарози 24% або глюкози 30%, годування груддю або штучне, контакт «шкіра–до–шкіри», сповивання.
- Другий рівень. Процедури: лікування ран, венозні й артеріальні пункції, підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції, периферична венозна катетеризація, видалення периферичних венозних катетерів, постановка центральних ліній, люмбальна пункція, катетеризація периферичної артерії, черезшкірна катетеризація центральних вен, обрізання, плевральний дренаж. Знеболювання: лідокаїн-прилокаїн, ліпосомальний лідокаїн, аметокаїн, тетракаїн.
- Третій рівень. Процедури: укол п'яти, пальця, видалення пластиру, зміна пов'язок, лікування ран, венепункція, арте-

ріальна пункція. Знеболювання: ацетамінофен, парацетамол.

- Четвертий рівень. Процедури: лікування ран, розрізи і дренивання, люмбальна пункція, периферична артеріальна лінія, черезшкірна катетеризація центральних вен, обрізання, постановка плеврального дренажу. Знеболювання: лідокаїн, бупівакаїн, ропівакаїн.
- П'ятий рівень. Процедури: лікування ран, розрізи і дренивання, люмбальна пункція, інтубація трахеї, постановка плеврального дренажу, постановка центральної лінії. Знеболювання: фентаніл, морфін, альфентаніл, інші анестетики або седативні засоби.

Основа оптимізації управління болем у новонароджених і немовлят — зменшення загальної кількості процедур (фундаментальне втручання). Тим більше, що накопичені експериментальні дані в поєднанні з епідеміологічними спостереженнями свідчать про зв'язок між застосуванням анальгетиків і зміною неврологічних результатів.

Клініцисти можуть передбачити необхідність майбутніх обстежень, координувати дії, щоб мінімізувати частоту забору крові. Наприклад, частоту болісних заборів крові можна додатково зменшити шляхом введення артеріального катетера або центральної венозної лінії, якщо протягом 1 дня потрібно провести більше трьох лабораторних досліджень.

Слід зазначити особливості анестезіологічного забезпечення при некротизуючому ентевроколіті (НЕК). У разі відносно стабільного стану хворого доопераційний етап анестезіологічного забезпечення слід сфокусувати на оцінюванні і корегуванні респіраторного, циркуляторного і метаболічного статусу, а також як на невід'ємній складовій вищезазначених впливів — оцінювання і корегування поточних гематологічних та коагуляційних порушень. У разі підозрюваного або терапевтичного НЕК головні лікувальні втручання потрібно спрямувати на створення умов так званого «відпочинку» для кишечника, його декомпресії та призначення антибіотиків широкого спектра дії.

Головною ідеєю анестезіологічного забезпечення при НЕК є продовження поточної інтенсивної терапії і реанімації, що особливо доцільно, коли критично хворий новонароджений потребує життєво необхідного рятувального хірургічного втручання.

Підтримка респіраторного статусу. Зазвичай усі пацієнти є інтубованими і вентильованими до хірургічного втручання і переведення до операційної. Об'єм респіраторної підтримки може коливатися від просто допоміжної вентиляції через ендотрахеальну трубку до таких потужних інструментів, як високочастотна вентиляція.

Стосовно циркуляторного статусу слід наголосити на деяких важливих моментах:

- часто існує потреба в застосуванні великих об'ємів внутрішньовенної рідини (з використанням лактату Рінгера, 5% розчину альбуміну, гідроксидилкромалів);
- можна використовувати високої швидкості інфузію, наприклад 20 мл/кг/год, для підтримки об'єму циркуляції крові;
- поряд із зазначеними втручаннями слід підтримувати нормоглікемію;
- зазвичай значний об'єм інотропної підтримки є необхідним протягом втручання і після нього для підтримки адекватного перфузійного тиску в органах і тканинах;
- оцінка внутрішньосудинного об'єму крові і об'єму крововтрати може бути серйозною проблемою під час втручання, цим аспектам потрібно приділяти максимум уваги; — для корекції коагулопатії досить часто необхідно застосовувати тромбоцити, свіжозаморожену плазму;
- стандартний рутинний моніторинг передбачає пульсоксиметрію, електрокардіографію, капнографію, неінвазивний моніторинг артеріального тиску, дослідження кислотно-лужного стану крові, тоді як центральний венозний тиск, інвазивний артеріальний тиск є корисними засобами, але не обов'язковими.

Пацієнти з НЕК зазвичай перебувають у критичному стані й являють собою, без перебільшення, пойкилотермні організми, тому значення температурного моніторингу, необхідність використання активних зігріваючих пристроїв, як і зігрітих інфузійних розчинів і підігрітої газової суміші для вентиляції, важко переоцінити.

Пацієнти з НЕК, як правило, мають ознаки підвищеної нейроендокринної відповіді на зовнішнє подразнення і втручання, тому виправданою є індукція високими дозами опіатів (фентаніл 10 мкг/кг/введення), можлива також комбінація з кетаміном. Для підтримки анестезії можна застосовувати низькі концентрації інгаляційних агентів, кисню і повітря. При цьому слід уникати оксиду азоту через

можливість утворення так званих «газових кишень» у черевній порожнині. Необхідно пам'ятати, що якщо новонароджений перебував протягом тривалого часу в неонатальному відділенні інтенсивної терапії до операції, то він може потребувати вищих доз опіодів протягом втручання, унаслідок розвитку толерантності до них.

Парентеральне харчування має першочергове значення після досягнення метаболічної стабільності й контролю сепсису в післяопераційному періоді.

Етичні моменти. Медична практика зобов'язує лікаря інформувати батьків і опікунів про всі стадії лікування, у тому числі можливі рішення про відміну подальшого лікування або незастосування лікувальних модальностей в певних (гіпотетичних) випадках. До таких чутливих моментів необхідно підходити з обережністю і співчуттям, пам'ятаючи про права на життя кожної дитини, водночас, уникаючи даремних і потенційно негу-

манних інвазивних процедур, що може мати місце у випадках недоношеної дитини з тяжким НЕК.

Слід зазначити, що в глобальному сенсі в плані підходів до знеболювання в ранньому віці ми все ще знаходимося, згідно з влучним виразом одного з дослідників, у стадії пошуку золотого Граалю. З одного боку, доведено, що відсутність знеболювання призводить до руйнівних наслідків у найближчих і віддалених термінах. З іншого, – науково встановлено наявність наслідків застосування знеболювальних препаратів у біологічних об'єктів (ідеться про дослідження на тваринах і *in vitro*, які свідчать про те, що всі тестовані загальні анестетики, у тому числі NMDA-антагоністи і GABA-агоністи, зумовлюють нейроанатомічні й функціональні наслідки).

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. (2001). Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 155 (2): 173–180. doi: 10.1001/archpedi.155.2.173.
- Anand KJS, Eriksson M, Boyle EM et al. (2017). EUROPAIN survey working group of the NeoOpioid Consortium. Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta Paediatr.* 106 (8): 1248–1259. doi: 10.1111/apa.13810.
- Aydede M. (2019, Aug 13). Does the IASP definition of pain need updating? *Pain Rep.* 4 (5): e777. doi: 10.1097/PR9.0000000000000777.
- Boyle EM, Bradshaw J, Blake KI. (2018, Jan). Persistent pain in neonates: challenges in assessment without the aid of a clinical tool. *Acta Paediatr.* 107 (1): 63–67. doi: 10.1111/apa.14081.
- Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV et al. (2009). Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr.* 98 (6): 932–939. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01291.x.
- Lee GY, Yamada J, Kyololo O, Shorkey A, Stevens B. (2014). Pediatric clinical practice guidelines for acute procedural pain: a systematic review. *Pediatrics.* 133 (3): 500–515. doi: 10.1542/peds.2013-2744.
- Loeser JD, Treede RD. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 137 (3): 473–477. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025. Epub 2008 Jun 25. PMID: 18583048.
- Ranger M, Chau CM, Garg A et al. (2013). Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One.* 8 (10): e76702. doi: 10.1371/journal.pone.0076702.
- Ranger M, Synnes AR, Vinall J, Grunau RE. (2014). Internalizing behaviors in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain.* 18 (6): 844–852. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00431.x.
- Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. (2016). A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 4: 1–10. doi: 10.1007/s40138-016-0089-y.

Відомості про авторів:

Власов Олексій Олександрович — к.мед.н., генеральний директор КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, буд. 13. <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>.

Стаття надійшла до редакції 04.08.2020 р., прийнята до друку 06.11.2020 р.

УДК 615.233+615.322+615.065.015

О.Я. Міщенко

Мукоактивні фітопрепарати з екстрактом плюща в педіатрії: ефективність, безпечність та економічна доцільність

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 53-57. doi 10.15574/SP.2020.111.53

For citation: Mishchenko OYa. (2020). Mucoactive phytopreparations with ivy extract in pediatrics: efficacy, safety and economic feasibility. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 53-57. doi 10.15574/SP.2020.111.53

Гострий бронхіт — інфекційне запальне захворювання нижніх дихальних шляхів, що спостерігається в будь-якому віці. Основний симптом гострого бронхіту — непродуктивний (сухий) або продуктивний (із мокротою) кашель. Головна мета лікування гострого бронхіту з продуктивним кашлем — сприяти відхаркуванню, у тому числі за допомогою мукоактивних засобів.

У клінічній практиці все частіше для усунення симптомів захворювання і для пригнічення запалення застосовують лікарські засоби рослинного походження. Перевага препаратів від кашлю рослинного походження полягає в тому, що різні сполуки рослинних компонентів здатні посилювати бажані ефекти і нівелювати побічні.

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

Проведений порівняльний фармакоеконімічний аналіз наявних на фармацевтичному ринку лікарських засобів на основі екстракту плюща у вигляді сиропу показав, що лікування за допомогою сиропу Гедерин Плющ є оптимальним із фармакоеконімічної точки зору.

Поєднання таких ефектів екстракту плюща в препараті Гедерин Плющ, як відхаркувального (мукокінетичного та секретолітичного), бронхоспазмолітичного і протизапального, зумовлює його виразну клінічну ефективність для лікування кашлю, а також добра переносимість дають змогу широко застосовувати його в комплексній терапії бронхітів у педіатричній практиці.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мукоактивні фітопрепарати, екстракт плюща, ефективність, безпечність, економічна доцільність.

Mucoactive phytopreparations with ivy extract in pediatrics: efficacy, safety and economic feasibility

O.Ya. Mishchenko

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

Acute bronchitis is an infectious inflammatory disease of the lower respiratory tract which occurs at any age. The main symptom of acute bronchitis is non-productive (dry) or productive (wet) cough. The main goal in treating acute bronchitis with productive cough is to increase expectoration, including with the help of mucoactive drugs.

In clinical practice, herbal medicines are increasingly used to eliminate symptoms of the disease and to suppress inflammation. The advantage of herbal coughs medicines is that various compounds of herbal ingredients are able to enhance the desired effects and neutralize side effects.

Among the numerous expectorant herbal preparations, only a few, namely, preparations of common ivy, thyme and primrose, have the most complex effect: they increase mucus secretion and motility, reduce respiratory tract tone and inhibit inflammation.

A comparative pharmacoeconomic analysis of medicines based on ivy extract in the form of syrup which are available on the pharmaceutical market showed that treatment with Gederin Ivy Syrup is the optimal from a pharmacoeconomic point of view.

The combination of such effects of ivy extract in the preparation Gederin Ivy, as expectorant (mucokinetic and secretolytic), bronchospasmodic and anti-inflammatory, predetermines its pronounced clinical efficacy for the treatment of cough, as well as good tolerance, allow it to be widely used in the complex therapy of bronchitis in pediatric practice.

The author declares no conflict of interest.

Key words: mucoactive phytopreparations, ivy extract, efficiency, safety, economic feasibility.

Мукоактивные фитопрепараты с экстрактом плюща в педиатрии: эффективность, безопасность и экономическая целесообразность

О.Я. Мищенко

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

Острый бронхит — инфекционное воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, наблюдающееся в любом возрасте. Основным симптомом острого бронхита — непродуктивный (сухой) или продуктивный (с мокротой) кашель. Главная цель лечения острого бронхита с продуктивным кашлем — способствовать отхаркиванию, в том числе с помощью мукоактивных препаратов.

В клинической практике все чаще для устранения симптомов заболевания и для подавления воспаления применяют лекарственные средства растительного происхождения. Преимущество препаратов от кашля растительного происхождения заключается в том, что различные соединения растительных компонентов способны усиливать желаемые эффекты и нивелировать побочные.

Среди многочисленных отхаркивающих растительных препаратов только несколько, а именно, препараты плюща обыкновенного, чабреца и первоцвета весеннего, выявляют наиболее комплексное действие: повышают секрецию слизи, усиливают моторику и снижают тонус дыхательных путей, тормозят воспаление.

Проведенный сравнительный фармакоэкономический анализ имеющихся на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов на основе экстракта плюща в виде сиропа показал, что лечение с помощью сиропа Гедерин Плющ является оптимальным с фармакоэкономической точки зрения.

Сочетание таких эффектов экстракта плюща в препарате Гедерин Плющ, как отхаркивающего (мукокинети́ческого и секретолитического), бронхоспазмолитического и противовоспалительного, предопределяет его выразительную клиническую эффективность для лечения кашля, а также хорошая переносимость позволяют широко применять его в комплексной терапии бронхитов в педиатрической практике.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мукоактивные фитопрепараты, экстракт плюща, эффективность, безопасность, экономическая целесообразность.

Гострий бронхіт — інфекційне запальне захворювання нижніх дихальних шляхів, що спостерігається в будь-якому віці, але найчастіше страждають діти і люди похилого віку [9].

У лікуванні пацієнта з неускладненим гострим бронхітом лікар часто стикається з такою проблемою: з одного боку, необхідно пом'якшити симптоми в конкретного пацієнта, а з іншого — важливо враховувати безпечність та економічну доцільність певного препарату.

Близько 90% усіх випадків гострого бронхіту викликані вірусами [10].

Запалення характеризується набряком і гіперемією слизової оболонки бронхів. У разі бронхіту з продуктивним кашлем іноді спостерігається надмірне виділення серозно-слизового секрету. У більшості випадків клінічний і біохімічний аналізи крові не показують будь-яких характерних відхилень. Основний симптом гострого бронхіту — непродуктивний (сухий) або продуктивний (із мокротою) кашель.

Можливості боротьби з респіраторною інфекцією, що зазвичай має вірусну етіологію, значною мірою обмежуються пом'якшенням симптомів. Призначена терапія спрямована на полегшення відхаркування густого мокротиння, скорочення частоти нападів кашлю і поліпшення загального самопочуття пацієнта.

Головна мета лікування гострого бронхіту з продуктивним кашлем — сприяти відхаркуванню, у тому числі за допомогою мукоактивних засобів.

Основне завдання терапії гострого бронхіту полягає у:

- зменшенні симптомів;
- зниженні тривалості захворювання;
- запобіганні приєднання бактеріальної інфекції та розвитку таких ускладнень, як пневмонія [9].

Незважаючи на те, що гострий бронхіт найчастіше має вірусну природу, у терапії гострого бронхіту досить широко використовують антибіотики [19]. За даними Nyquist A.C. et al., антибіотики призначають близько 75% дітей із бронхітом [14]. Дослідження підтверджують, що сучасні антибактеріальні препарати не здатні скоротити тривалість і тяжкість вірусних захворювань або зменшити ймовірність розвитку ускладнень. Крім того, антибіотикотерапія має високий ризик розвитку побічних ефектів і поширення антибіотикорезистентності.

Зниження необґрунтованого застосування антибіотиків є особливо важливим завданням,

зокрема в дітей [6,14,17]. У 2004 р. опубліковано дослідження, в якому сироватковий прокальцитонін оцінювали з позиції маркера бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів [17]. Функціональна чутливість цього методу — 0,06 нг/мл. За даними вищезазначеного дослідження, низький рівень сироваткового прокальцитоніну (<0,25 нг/мл) ідентифікує пацієнтів без бактеріальної інфекції, тобто тих, хто не потребує призначення антибактеріальних препаратів. Однак цей метод ще не отримав значного поширення в амбулаторній практиці країн пострадянського простору, у тому числі в Україні.

Враховуючи несприятливі наслідки необґрунтованого призначення антибіотиків при гострому бронхіті в дітей, у клінічній практиці все частіше для усунення симптомів захворювання і для пригнічення запалення застосовують лікарські засоби рослинного походження.

Головною особливістю рослинних препаратів від кашлю є їх політерапевтичний вплив, тобто здатність компонентів рослини виявляти комплексну дію на патогенетичні ланки захворювання та його симптоми [2]. За науковими даними, фітопрепарати мають найменшу кількість побічних ефектів порівняно із синтетичними [3]. Перевага препаратів від кашлю рослинного походження полягає в тому, що різні сполуки рослинних компонентів здатні посилювати бажані ефекти і нівелювати побічні [13,22,23].

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

Результати відомого рандомізованого клінічного дослідження (E-BRO-PCIT) за участю 182 дітей віком від 2 до 6 років, в якому оцінювали ефективність і безпечність фітотерапії (фіксовану комбінацію екстрактів трави чебрецю і листя плюща) в лікуванні гострого бронхіту, переконливо засвідчили, що використання фітопрепарату є ефективним і безпечним [8].

За результатами багатьох досліджень, екстракти плюща є ефективними для зменшення симптому кашлю при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [4], у тому числі в дітей [11,12,15].

Результати аналізу результатів великого дослідження [12], що включало 9 657 пацієнтів, серед яких 5 181 дітей з бронхітом (гострим або хронічним бронхіальним запальним захворюванням), яких лікували екстрактом листя плюща, свідчать, що через 7 днів терапії у 95% пацієнтів спостерігали поліпшення або зникнен-

Таблиця

Результати фармакоеконімічного аналізу «мінімізації витрат» препаратів (сиропів) з екстрактом листя плюща, представлених на українському фармацевтичному ринку

Лікарський засіб	Форма випуску	*Ціна упаковки, грн	Вартість, 1 мл, грн	**Добова доза, мл	Вартість добової дози, грн
Гедерин Плющ	90 мл (4,5 мг СЕЛП (4-8:1)/1 мл)	60,30	0,77	15	10,05
Проспан сироп	100 (7 мг СЕЛП (5-7,5:1)/1 мл)	152,12	1,52	10	15,20
Геделікс сироп	100 (ЛПЕГ (2,2-2,9:1) 0,04 г/мл)	123,31	1,23	10	12,30
Гербалор Плющ проти кашлю	100 (27,78 мг СЕЛП/5 мл)	108,75	1,08	7,5	8,19
Гербіон сироп Плюща	150 (7 мг/мл)	129,53	0,86	15	12,90
Пектолван Плющ	100 (35 мг СЕЛП/5 мл)	95,40	0,95	10	9,50
Плюща сироп	100 (7 мг СЕЛП (5-7,5:1)/мл)	71,92	0,72	15	10,80
Хедерал Плющ	115 (7 мг СЕЛП (4-8:1)/1 мл)	77,88	0,68	15	10,20
Сироп від кашлю др. Тайсса з екстрактом плюща	100 (154 мг СЕЛП (4-8:1)/100 мл)	140,73	1,41	15	21,15

Примітки: * – медіанна ціна упаковки за даними компендіум-онлайн [<https://compendium.com.ua/dec/260845/>] станом на 16.12.2020; ** – добова доза для дітей віком від 6 до 10 років згідно з інструкцією на препарат; СЕЛП – сухий екстракт листя плюща; ЛПЕГ – листя плюща густий екстракт.

ня симптомів хвороби. Переносимість терапії була дуже доброю: загальна частота побічних явищ – 2,1% (серед яких 1,5% переважно шлунково-кишкові розлади). Серйозні побічні реакції відсутні. Показано, що додаткове застосування антибіотиків не сприяло підвищенню ефективності терапії, але призвело до збільшення відносного ризику або виникнення побічних ефектів на 26% [12]. Тобто в цьому дослідженні ще раз доведена необхідність запобігання необґрунтованого застосування антибіотиків при запальних респіраторних захворюваннях неінфекційної етіології.

Серед численних відхаркувальних рослинних засобів тільки декілька, а саме препарати плюща звичайного, чебрецю звичайного й первоцвіту весняного, виявляють **найбільш комплексну дію**: підвищують секрецію слизу, посилюють моторику та знижують тонус дихальних шляхів, гальмують запалення [21].

Препарати, що включають екстракт листя плюща звичайного (*Hederis folia*), здавна застосовуються в народній медицині для лікування

кашлю. Вони належать до відхаркувальних засобів, лікувальний ефект яких обумовлений як розрідженням і виведенням патологічного секрету, так і усуненням спазму дихальних шляхів.

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

Протизапальний ефект екстракту плюща доведений в експериментальних дослідженнях [1,7,18], а його виявлення пов'язане з наявністю сапонінів, дубильних речовин, ефірних олій.

Сапоніни екстракту плюща виявляють протизапальну, відхаркувальну (муколітичну та мукокінетичну) і спазмолітичну дію. Виявляючи мукокінетичну і секретолітичну дію, виразність якої зіставна з такою в мукоактивних препаратів інших фармакологічних груп, сухий екстракт листя плюща виявляє ще й унікальний бронхоспазмолітичний ефект за рахунок специфічного метаболіту альфа-гедерину, що утворюється із сапонінів. Доведено, що альфа-гедерин оптимізує процеси рециклізації бета-2-адренорецепторів і збільшення їх числа на поверхні

міоцитів, підвищує кількість активних бета-2-адренорецепторів і підсилює їх чутливість до адреноміметиків [5,16,20]. Секретолітична дія препарату зумовлена присутністю в екстракті сапонінів, що викликають стимуляцію блукаючого нерва і збільшення вироблення секрету келихоподібними клітинами. Муколітичний ефект обумовлений впливом препарату на рецептори альвеолоцитів другого типу, які стимулюють вироблення сурфактанта, що знижує в'язкість бронхіального слизу [16]. Слиз нормальної консистенції відіграє важливу роль у змащенні та заспокоєнні роздратованих поверхонь у дихальних шляхах і сприяє зменшенню таких респіраторних симптомів, як сухість і подразнення. Поліпшення ускладнень дихання відбувається шляхом розслаблення дихальних шляхів та розширення бронхіол під впливом альфа-гедерину [16].

Сироп Гедерин Плющ – препарат з екстрактом плюща, зручний для застосування в дітей та доступний на українському фармацевтичному ринку.

Проведений порівняльний фармакоеконічний аналіз наявних на фармацевтичному ринку лікарських засобів на основі екстракту плюща у вигляді сиропу (табл.) показав, що лікування за допомогою сиропу Гедерин Плющ є оптимальним із фармакоеконічної точки зору.

Особливості застосування препарату Гедерин Плющ:

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

Побічні ефекти від застосування сиропу Гедерин Плющ дуже рідкісні. У пацієнтів із підвищеною чутливістю до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції (переважно висипання), можливі шлунково-кишкові розлади. Не слід призначати препарат пацієнтам із непереносимістю фруктози. Сорбіт, що входить до складу сиропу, може спричинити незначну послаблювальну дію.

Отже, поєднання таких ефектів екстракту плюща в препараті **Гедерин Плющ**, як відхаркувального (мукокінетичного та секретолітичного), бронхоспазмолітичного і протизапального, зумовлює його виразну клінічну ефективність у лікуванні кашлю, а також добра переносимість дає змогу широко застосовувати його в комплексній терапії бронхітів у педіатричній практиці.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. (2018). *Inflammopharmacology*. 27 (2). doi: org/10.1007/s10787-018-0494-9.
2. Chernikov VV. (2012). *Primenenie preparatov rastitel'nogo proishozhdeniya dlya lecheniya kashlya u detey*. PF. 6: 105–109. [Черников ВВ. (2012). *Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей*. ПФ. 6: 105–109].
3. Ernst E. (2007). *Herbal medicines: balancing benefits and risks*. *Novartis Found Symp*. 282: 154–167. Discussion 167–172, 212–218.
4. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G et al. (2009). Tolerance, safety and efficacy of Heder helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 16 (1): 17–24.
5. Greunke C, Hage-Hulsmann A, Sorkalla T, Keksel N, Haberlein F, Haberlein H. (2015). A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the b2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 31: 92–98.
6. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT et al. (2011). Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 128: 1053–1061.
7. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO et al. (2012). Effect of Heder helix on lung histopathology in chronic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 11: 316–323.
8. Holzinger F, Jean-Franc, Chenot O. (2011). Systematic Review of Clinical Trials assessing the effectiveness of Ivy Leaf (Heder Helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*: 9. Article ID 382789. doi:10.1155/2011/382789.
9. Korovina NA. (2000). *Kashel u detey: posobie dlya vrachev*. Moskva: Posad: 48. [Коровина НА. (2000). *Кашель у детей: пособие для врачей*. Москва: Посад: 48].
10. Kronenberg RS, Griffith DE. (1994). Bronchitis and acute febrile tracheo-bronchitis. In: *Respiratory infections. A scientific basis for management*. Ed. Niederman, Sarosis, Glassroth. New York: W B Saunders Company: 91–102.
11. Kryuchko TA, Tkachenko OYa, Vovk YuA. (2014). *Lechenie kashlya u detey: ot raznoobraziya podhodov k logicheskomu vyvodu*. *Pediatriciya*. Vostochnaya Evropa. 3: 131–140. [Крючко ТА, Ткаченко ОЯ, Вовк ЮА. (2014). *Лечение кашля у детей: от разнообразия подходов к логическому выводу*. *Педиатрия*. Восточная Европа. 3: 131–140].
12. Marquardt P, Kaft K, Nieber K. (2015). Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. *Wien Med Wochenschr*. 165 (11–12): 236–242.
13. Namazova-Baranova LS, Kotlyarova MS, Rovenskaya YuV i dr. (2014). *Sravnienie effektivnosti i bezopasnosti fito- i antibiotikoterapii pri lechenii ostrogo bronhita u detey: rezul'taty mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya*. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 11 (5): 22–29. [Намазова-Баранова ЛС, Котлярова МС, Ровенская ЮВ и др. (2014). *Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования*. *Педиатрическая фармакология*. 11 (5): 22–29]. doi: org/10.15690/pf.v11i5.1161.

14. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. (1998). Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 279 (11): 875–877.
15. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. (2012). Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 26 (12): 1942–19.
16. Schulte-Michels Janka, Wolf Anne, Aatz Stefan et al. (2016). α -Hederin inhibits G-protein-coupled receptor kinase2-mediated phosphorylation of β 2-adrenergic receptors. *Phytomedicine*. 23: 52–57.
17. Shann F, Thomas D, Hart K. (2003). Acute lower respiratory tract infections in children: possible criteria for selection of patients for antibiotic therapy and hospital admission. *Bull World Health Organ*. 81 (4): 301–305.
18. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, Haberlein H. (2009). α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behaviour, dynamics and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry*. 48: 3477–3482.
19. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. (2004). Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 4. Art. №: DC000245. CD000245.pub2. doi: 10.1002/14651858.
20. Soroka ND, Korshunova EV, Ryabiyh OV, Balatskaya GM, Kuznetsova NV, Belan EYu. (2010). Effektivnost i bezopasnost ingalyatsionnogo metoda lecheniya suhim ekstraktom listev plyuscha ostryih respiratornyh zabolevaniy u detey rannego vozrasta. *Lechaschiy vrach*. 6: 14. [Сорока НД, Коршунова ЕВ, Рябых ОВ, Балацкая ГМ, Кузнецова НВ, Белан ЕЮ. (2010). Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 6: 14–17].
21. Suleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. (2003). Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine*. 10: 370–374. doi: org/10.1078/0944-7113-00260.
22. Tumanov VA, Pokanevich VV, Garnik TP, Frolov VM, Peresadin NA. (2012). Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development. *Phytoterapiya*. (1): 4–11.
23. World Health Organization. (2010). WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO-Press: 464.

Відомості про авторів:

Мищенко Ольга Яківна — д.фарм.н., проф., зав. каф. клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

18th International Conference on**Pediatrics and Pediatric Cardiology**

February 08-09, 2021 Webinar

Pediatric conferences always been at the prominence to support and encourage the scientific and techno researchers. After a successful event during 2020 we are privileged to announce Pediatric Cardiology 2021 titled **18th International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology** which is scheduled on February 08–09, 2021, webinar/virtual event.

Online event aims to support all scientists and scholars from all over the world in delivering their ideas by a safe and successful event. The goal of online event is to make international online events as safe as possible from public health risks of the Covid-19 with technical support to host for events. Conference Series always been at the forefront to support and encourage the scientific and techno researchers and will be in future too. We welcome the participation of Directors, Presidents, CEOs, delegates and industrial executives from Pediatric Pharmaceutical and Healthcare sectors making it a platform for global networking promoting business relationships, exchanging ideas, encourages the upcoming researches and researchers

A **webinar** is an engaging online event where a speaker or small group of speakers, delivers a presentation to a large audience where in the audience who join in live can type questions/leave feedback using the available interactive tools. It allows for live interaction between presenter and the online attendees. Attendees can interact via chat and messaging and use their microphones to speak during the Q&A portion. Once registered for the webinar you receive an email (usually 2 days before the event) with a web address, from PC or laptop click on the web address of the webinar.

The 10 major challenges for the current era are:

1. Focus on primary prevention/risk assessment
2. Updating and implementation of evidence-based guidelines
3. Genetic screening/pharmacogenomics/development biobanks
4. Gene therapy/stem cell therapy/novel drugs
5. Integration of imaging techniques/receptor imaging/plaque imaging
6. Development of new coronary artery intervention techniques/ biodegradable coronary stenting/ tissue modification
7. Invasive treatment of heart failure
8. Invasive treatment of arrhythmias
9. Percutaneous valve replacement/new surgical techniques
10. Organisation of cardiology practice/EPD/registries/home monitoring

More information: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>

О.М. Мочульська, К.Т. Глушко

Особливості клінічного перебігу алергодерматозів у дітей (огляд літератури)

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 58-63. doi 10.15574/SP.2020.111.58

For citation: Mochulska OM, Hlushko KT. (2020). Peculiarities of the clinical course of allergic dermatoses in children (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 58-63. doi 10.15574/SP.2020.111.58

Поширеність алергічних захворювань постійно зростає в усьому світі. За прогнозами ВОЗ, до 2050 р. від різноманітних алергозів страждатиме більшість населення планети, при цьому алергеном може слугувати будь-яка речовина, а XXI століття стане епохою алергії. У структурі алергічних захворювань у дітей провідне місце посідають алергічні ураження шкіри – алергодерматози, що характеризуються вираженим клінічним поліморфізмом, гострим або хронічним стадійним перебігом із розвитком супутніх патологічних змін у багатьох системах дитячого організму, який росте. Алергодерматози являють собою велику групу захворювань шкіри: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатформна ексудативна еритема (синдром Стівенса–Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), токсикодермії, а також менш поширені дерматози, в патогенезі яких провідними є саме алергічні реакції.

Мета — навести клінічні критерії диференційної діагностики алергодерматозів у дітей для підвищення її ефективності.

Висновки. Алергодерматози у дітей характеризуються поліморфністю клінічних проявів, що залежить від конкретної нозології. Відмічається тенденція до зростання частоти алергічних захворювань шкіри у дітей, особливо тяжких форм з рецидивним перебігом, резистентних до традиційної фармакотерапії. Комплексне детальне вивчення клінічних проявів алергодерматозів у дітей сприятиме розробці диференційно-діагностичних критеріїв алергодерматозів у дітей, своєчасній точній діагностиці та призначенню патогенетично обґрунтованого лікування при різних алергічних хворобах шкіри. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, алергія, алергодерматози, клінічні критерії.

Peculiarities of the clinical course of allergic dermatoses in children (literature review)

O.M. Mochulska, K.T. Hlushko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of MHC of Ukraine

The prevalence of allergic diseases is constantly growing around the world. According to WHO forecasts, most of the world's population will suffer from various allergies by 2050, at the same time any substance can be an allergen, and the XXI century will be the era of allergies. In the structure of allergic diseases in children the leading place is occupied by allergic skin lesions — allergic dermatoses, which are characterized by pronounced clinical polymorphism, acute or chronic stage with the development of concomitant pathological changes in many systems of the growing child's body. Allergic dermatoses are a large group of skin diseases, including: simple and allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, various forms of eczema, acute and chronic allergic urticaria, Quincke's edema, multiforme exudative erythema (Stevens-Johnson syndrome), acute epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), toxicodermias, as well as less common dermatoses, in the pathogenesis of which are leading allergic reactions.

Purpose — to describe clinical criteria for the differential diagnosis of allergodermatoses in children in order to increase its effectiveness.

Conclusions. Allergodermatoses in children are characterized by polymorphism of clinical manifestations, which depends on the specific nosology. There is a tendency to increase the frequency of allergic skin diseases in children, especially severe forms with recurrent course, resistant to traditional pharmacotherapy. Comprehensive detailed study of clinical manifestations of allergic dermatoses in children will contribute to the development of differential diagnostic criteria for allergic dermatoses in children, to verify accurate diagnosis and to prescribe the pathogenesis-based treatment for various allergic skin diseases in time.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, allergy, allergic dermatoses, clinical criteria.

Особенности клинического течения алергодерматозов у детей (обзор литературы)

О.Н. Мочульская, К.Т. Глушко

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

Распространенность аллергических заболеваний постоянно растет во всем мире. По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. от различных алергозов будет страдать большинство населения планеты, при этом аллергеном может выступать любое вещество, а XXI век станет эпохой аллергии. В структуре аллергических заболеваний у детей ведущее место занимают аллергические поражения кожи — алергодерматозы, характеризующиеся выраженным клиническим полиморфизмом, острым или хроническим стадийным течением с развитием сопутствующих патологических изменений во многих системах растущего детского организма. Алергодерматозы представляют собой большую группу заболеваний кожи: простой и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы экземы, острая и хроническая аллергическая крапивница, отек Квинке, полиморфная эксудативная эритема (синдром Стівенса–Джонсона), острый епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), токсикодермії, а также менее распространенные дерматозы, в патогенезе которых ведущими являются именно аллергические реакции.

Цель — навести клинические критерии дифференциальной диагностики алергодерматозов у детей для повышения ее эффективности.

Выводы. Алергодерматозы у детей характеризуются полиморфностью клинических проявлений, что зависит от конкретной нозологии. Отмечается тенденция к возрастанию частоты аллергических заболеваний кожи у детей, особенно тяжелых форм с рецидивирующим течением, резистентных к традиционной фармакотерапии. Комплексное детальное изучение клинических проявлений алергодерматозов у детей будет способствовать разработке дифференциально-диагностических критериев алергодерматозов у детей, своевременной точной диагностике и назначению патогенетически обоснованного лечения при различных аллергических болезнях кожи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, аллергия, алергодерматозы, клинические критерии.

Вступ

Поширеність алергічних захворювань постійно зростає в усьому світі [1–3]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), алергічні захворювання посідають третє місце за поширеністю, тому алергічна патологія є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За прогнозами ВООЗ, до 2050 р. від різноманітних алергозів страждатиме більшість населення планети, при цьому алергеном може слугувати будь-яка речовина, а XXI століття стане епохою алергії [2,5,7].

У структурі алергічних захворювань у дітей провідне місце посідають алергічні ураження шкіри — алергодерматози, що характеризуються вираженим клінічним поліморфізмом, гострим або хронічним стадійним перебігом і розвитком супутніх патологічних змін у багатьох системах організму, який росте [2,9,10]. Серед пацієнтів з алергопатологією провідне місце посідають алергодерматози (у загальній структурі алергічних хвороб у дітей становлять близько 60%). При цьому найпоширенішими формами алергодерматозів у дітей є атопічний дерматит — 50%, гостра алергічна кропив'янка — 15%, токсикодермія — 10%, хронічна алергічна кропив'янка — 5%, екзема — 5%, контактний дерматит — 5%, багатоформна ексудативна еритема і гострий епідермальний некроліз — менше 1% [2,3,5,6,9,11]. За даними ВООЗ, на алергодерматози щорічно захворює до 1 млн осіб [2,5].

Мета дослідження — навести клінічні критерії диференційної діагностики алергодерматозів у дітей для підвищення її ефективності.

Алергодерматози впевнено посідають одне з перших місць у галузі клінічної дитячої дерматології. Алергодерматози являють собою велику групу захворювань шкіри: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), токсикодермії, а також менш поширені дерматози, в патогенезі яких провідними є саме алергічні реакції [2,4,7,9–11].

У більшості випадків діагноз того чи іншого алергічного захворювання шкіри може бути встановлений вже під час першого огляду хворого на основі характерних уражень шкіри та їх типової локалізації.

Простий контактний дерматит. Клінічні прояви простого контактного дерматиту залежать від його перебігу (гострий, хронічний) і стадії (еритематозна, бульозна). При цьому висипання на шкірі виникають у місцях контакту з різними подразниками протягом декількох хвилин або годин. Простий контактний дерматит спричиняють фізичні фактори (механічні, температурні, променеві, електричні), хімічні агенти (концентровані кислоти, луги, солі металів), а також біологічні чинники (рослинні, тваринні алергени) [2,8,9,12]. Гострі дерматити проявляються вогнищами еритеми, набряку, везикулярними, бульозними висипаннями або навіть вогнищами некрозу. Суб'єктивно хворих турбує печіння і біль. Хронічні дерматити характеризуються світлою еритемою, інфільтрацією, ліхеніфікацією, гіперкератозом шкіри [1,2,8,9].

Діагностичні критерії простого контактного дерматиту (R.L. Rietschel, J.F. Fowler) наведено нижче [2,8–10].

Головні критерії:

- 1) еритема, гіперкератоз, тріщини, що переважають над везикуляцією;
- 2) сухість та лущення епідермісу;
- 3) регрес висипання, який спостерігається після припинення впливу подразника;
- 4) негативні наслідки скарифікаційних тестів на можливі алергени;

Додаткові критерії:

- 1) чіткі межі вогнищ ураження;
- 2) наявність гравітаційного впливу;
- 3) невелика тенденція до поширення дерматиту;
- 4) невеликі зміни концентрації та часу впливу подразника, що спричиняють значне ушкодження шкіри.

Алергічний контактний дерматит. Виникає в дітей з підвищеною чутливістю до певної речовини — алергену. Ідіосинкразія (вроджена підвищена чутливість) зустрічається рідше за гіперчутливість, що виникає внаслідок повторного впливу алергену на шкіру [1,2,8,12]. На відміну від простого контактного дерматиту, алергічний контактний дерматит розвивається переважно протягом декількох днів, тижнів у ділянках контакту з алергеном. Клінічна картина алергічного контактного дерматиту характеризується істинним поліморфізмом. При цій патології у хворих відзначаються ознаки, характерні для екземи, однак виражені набагато слабше. Об'єктивно можна спостерігати на еритематозному тлі папульозні та везику-

лярні висипання, мокнучі ділянки шкіри, що піддаються впливу алергену (обличчя, шия, тильна поверхня кистей і рук). Хворі можуть скаржитися на свербіж, відчуття печіння в ділянках вогнищ ураження [2,8,9,10]. Захворювання схильне до рецидивів. Хронічний перебіг захворювання характеризується наявністю ліхеніфікації. У тяжких випадках алергічний контактний дерматит може проявлятися ураженням великих ділянок шкіри, аж до розвитку еритродермії [8,9,12].

Атопічний дерматит — алергічне захворювання шкіри, що виникає зазвичай у ранньому дитячому віці в осіб зі спадковою схильністю до атопічних захворювань, має хронічний рецидивний перебіг, вікові особливості локалізації і морфології вогнищ запалення, характеризується вираженим свербіжем шкіри і обумовлюється гіперчутливістю як до алергенів, так і до неспецифічних подразників [1,2,10,12].

Малюкова стадія (атопічний дерматит у стадії дитячої екземи) — клінічні прояви атопічного дерматиту вперше спостерігаються у грудному віці, майже одразу після народження дитини. Еритематозно-сквамозна форма захворювання відзначається в дітей від періоду новонародженості до двох років. Відмічається формування вогнищ еритеми, набряку та ексудації з переважною локалізацією в ділянці щік, лоба, волосистої частини голови, шиї, розгинальних поверхонь кінцівок; виняток становить шкіра носо-губного трикутника, де висипань не буває. На тлі еритематозно-сквамозних вогнищ виникають папули та мікроезичули із серозним вмістом, які швидко відкриваються з формуванням екзематозних «серозних колодязів». Ексудат підсихає з утворенням кірок жовтуватого та коричневого кольору. Ліхеніфікація спостерігається вкрай рідко. У період загострення діти неспокійні, плачуть, розчухують шкіру; відзначаються порушення сну [1,2,10,12].

Дитяча стадія (атопічний дерматит у стадії строфулюсу, вульгарної почесухи, почесухи Бенъе) розвитку атопічного дерматиту починається з дворічного віку і триває до пубертатного віку. Характерна двофазність висипання: спочатку з'являється уртикарне висипання, в центрі якого формуються серопапули з дрібними пухирцями, які потім зникають, надалі, внаслідок розчухування, утворюються геморагічні кірочки і ексоріації, після регресії яких залишається пігментація, ліхенізація. Проявляється еритематозно-сквамозною формою з ліхеніфікацією. Відзначається генералізована

сухість шкіри, вогнища ліхеніфікації, які формуються внаслідок звичного тертя та розчухування шкіри, наявність ексоріацій. Спостерігаються висипання екзематозного характеру, ексудативні. Основні ділянки локалізації висипки — це шия, завушні ділянки, перiorальна зона, згинальна поверхня верхніх і нижніх кінцівок (зап'ястя ліктьові та підколінні складки). Часто спостерігається блідість або еритема обличчя, складки Денні—Моргана, лущення шкіри в пар аорбітальній зоні, сині, темні кола навкруг очей — «алергічне саяво», явища хейліту та ангулярного блефариту; формується так зване «атопічне обличчя». З віком свербіж набуває більш стійкого, нападаподібного характеру, що призводить до утворення множинних ексоріацій. Нерідко приєднується вторинна інфекція, підвищення температури тіла, поліаденопатія [1,2,10,12].

Доросла стадія (атопічний дерматит у стадії нейродерміту, вульгарної почесухи, ендогенної екземи) починається від пубертатного віку та проявляється ліхеноїдною або пруритоподібною формою. Захворювання характеризується вираженою інфільтрацією шкіри, ксерозом, ліхеніфікацією, наявністю ексоріацій. Висипання набувають дифузного характеру, зазвичай до патологічного процесу долучається шкіра обличчя, де спостерігається виражена сухість і лущення. Більшість хворих мають «атопічне обличчя». Пацієнтів турбує виражений свербіж. Екзематозні висипання з'являються в період загострення захворювання. Типовим є зв'язок загострень із психоемоційними факторами, нейроендокринними розладами [1,2,10,12]. Іноді ця форма характеризується появою нумулярної екземи [1].

Особливою формою атопічного дерматиту є *дифузна атопічна еритродермія*, перебіг якої супроводжується тотальним або субтотальним ураженням шкіри, порушенням загального стану хворих, вираженим свербіжем, безсонням, психоемоційним виснаженням, високою імовірністю вторинних мікробних уражень [2].

На сьогодні діагноз атопічного дерматиту встановлюється з урахуванням таких основних (обов'язкових) і додаткових (другорядних) діагностичних критеріїв [1,2,10,12]. Діагностичні критерії атопічного дерматиту (J. Hanifin, G. Rajka) наведено нижче.

Головні критерії:

- 1) свербіж шкіри;
- 2) типова морфологія та локалізація висипань: у ранньому дитинстві — еритема та

лущення в області обличчя та кінцівок; у старшому дитячому та юнацькому віці — поява ліхеніфікації на симетричних ділянках згинальних поверхонь кінцівок і шиї; у дорослих — згинальна ліхеніфікація та лінійність;

3) хронічний рецидивний перебіг;

4) атопія в особистому та сімейному анамнезі.

Додаткові критерії:

1) сухість шкіри;

2) іхтіоз, посилення шкірного малюнку долонь, фолікулярний кератоз;

3) позитивна шкірна реакція гіперчутливості негайного типу з алергенами;

4) підвищений рівень загального сироваткового IgE;

5) виникнення захворювання в ранньому віці (до 2 років);

6) схильність до інфекції шкіри переважно стафілококової та герметичної етіології;

7) неспецифічний дерматит кистей та стоп;

8) екзема сосків;

9) хейліт;

10) рецидивний кон'юнктивіт;

11) лінії Дені (складка Дені—Моргана на нижніх повіках);

12) білий дермографізм;

13) темні кола навкруг очей;

14) блідість або еритема обличчя;

15) складка на передній поверхні шиї;

16) свербіж при потінні;

17) алергія на вовну і розчинні жири;

18) залежність клінічного перебігу від факторів зовнішнього середовища та емоцій.

Для встановлення діагнозу атопічного дерматиту мають бути три основні та три додаткові критерії [1,2,12].

Екзема. У дітей відрізняється виразністю ексудативного компоненту, великою кількістю висипань, схильністю до ускладнення вторинною інфекцією. Клінічні прояви екземи залежать від її стадії та різновиду. Характерними ознаками гострого та підгострого екзематозного процесу є поліморфізм висипань, наявність вогнищ еритеми, набряку, мокнучі ділянки шкіри з папульозними та везикулярними висипаннями, кірками та екскоріаціями, а інколи — з пустульозними висипаннями. Хронічна екзема характеризується вогнищами інфільтрації, ліхеніфікації, лушення, вторинних дисхромічних змін; інколи можуть бути окремі папули, везикули, тріщини, екскоріації. Прийнято розрізняти ряд клінічних різновидів екземи, хоча за сутністю існує одне захворювання, пов'язане з підвищеною чутливістю шкіри [2,10,12], виділяють:

істинну екзему, мікробну екзему, себорейну екзему, дитячу екзему, професійну екзему.

Істинна (ідіопатична) екзема характеризується гострозапальною набряклою еритемою з висипанням групи найдрібніших серопапул або пухирців, мокнучими ділянками шкіри і утворенням кірок, захворювання проявляє еволюційний поліморфізм [2,10]:

1) симетричність ураження шкіри, частіше на відкритих ділянках;

2) хронічний перебіг із частими загостреннями;

3) нечіткі межі вогнищ ураження;

4) наявність симптому «архіпелагу островів» — набряк, гіперемія, мокнучі ділянки шкіри, везикуляція з прозорою рідиною, мікроерозії, по периферії — вузликів висипання і везикули, які регресують з утворенням кірок, лусочок;

5) застійна гіперемія, інфільтрація, гіперпігментація, ліхеніфікація за хронічного перебігу захворювання;

6) свербіж різної інтенсивності.

До різновидів істинної екземи належать [2,10]:

— дисгидротична екзема з формуванням «сагоподібних» везикул на шкірі долонь та підшов, бокових поверхонь пальців;

— рогова екзема з формуванням гіперкератозу долонь і підшов, тріщин шкіри;

— мостоподібна екзема з формуванням вогнищ еритеми та лушенням шкіри на розгинальних поверхнях кінцівок, що найчастіше спостерігається в осіб зрілого та похилого віку;

— прurigінозна екзема з інтенсивним свербіжем, що призводить до появи ліхеніфікації та екскоріацій, переважно на розгинальних поверхнях кінцівок, і супроводжується вираженими порушеннями з боку нервової системи.

Мікробна екзема розвивається на ділянках хронічних осередків інфекції, утворюючи гострозапальні, різко відмежовані крупнофестончасті вогнища, характеризується [2,10]:

1) асиметричним ураженням шкіри, частіше в ділянках складок шкіри і на нижніх кінцівках;

2) чіткими межами патологічних вогнищ;

3) суцільним ураженням шкіри з однаковою виразністю процесу в центрі та на периферії, вогнищами синюшно-червоного кольору, інфільтрацією, мокнучими ділянками шкіри, гнійними кірками, по периферії — вогнищами поодиноких пустульозних та папуло-везикульозних елементів;

4) пустульозним висипанням, гнійним ексудатом, кірками гнійного характеру, «вхідними воротами» для інфекційного фактора.

До різновидів мікробної екземи належать [2,10]:

- варикозна екзема з локалізацією в ділянках варикозно-розширених вен;
- екзема сосків та навколососкового кружка з відповідною зоною ураження;
- інтертригінозна екзема з ураженням великих складок шкіри;
- мікотична екзема, обумовлена мікозами стоп та оніхомікозами;
- нумулярна (монетовидна) екзема з формуванням округлих та овальних вогнищ із переважною локалізацією на розгинальних поверхнях кінцівок;
- паратравматична екзема з формуванням патологічного вогнища навколо травматичних уражень шкіри, фістульозних ходів, постопераційних рубців.

Себорейна екзема розвивається у хворих на себорейних ділянках шкіри, багатих сальними залозами у вигляді еритематозних плям, що лущаться, зі зливними папулами жовтуватобурого кольору, характеризується [2,10]:

1) ураженням шкіри обличчя, волосистої частини голови, грудей, спини, живота навколо пупка, згинальних поверхонь кінцівок, природних складок;

2) на волосистих ділянках шкіри – чіткими межами вогнищ ураження, серозними або серозно-гнійними кірками, при знятті яких утворюється мокнуча поверхня;

3) на гладких ділянках шкіри – чіткими межами вогнищ ураження, гіперемією, набряком, мокнучими ділянками, болючими тріщинами, по периферії вогнищами сіро-жовтих лусочок та кірок;

4) підтвердженням грибів *Malassezia* у так званих «себорейних» зонах;

5) нейроендокринними порушеннями;

6) захворюваннями шлунково-кишкового тракту;

7) ВІЛ-інфекцією або іншими імунодефіцитами.

Дитяча екзема розвивається в ранньому дитячому віці, що було описано вище, на тлі atopії як прояв ексудативної стадії atopічного дерматиту. У вогнищах наявні ознаки справжньої, мікробної та себорейної екземи в різних комбінаціях [1,2].

Професійна екзема виникає внаслідок контакту з сенсibiliзуючими речовинами в умовах

виробництва в дорослих із первинною локалізацією на відкритих ділянках шкіри (кисті, передпліччя, обличчя, шия, гомілки, ступні), має клінічні прояви істинної екземи. У вогнищах на тлі гіперемії й набряку – множинні везикули, мокнучі ділянки шкіри. Перебіг тривалий, клінічні прояви регресують після усунення контакту з алергеном [2,8,9].

Кропив'янка – захворювання, що характеризується появою на шкірі пухирців досить чітко контурованих або сверблячих плям, папул розміром від кількох міліметрів до десяти і більше сантиметрів, висипання з'являється швидко, елементи можуть зливатися і поширюватися на всю поверхню тіла [2,5,7].

Класифікація кропив'янки (S. Fineman) [2,10]:

1. Імунна кропив'янка (типи I, II, III).

2. Анафілактоїдна кропив'янка: природжений ангіоневротичний набряк, хімічні лібератори медіаторів, підвищена чутливість до гістаміну.

3. Фізична кропив'янка: холодова, теплова, вібраційна, холінергічна, сонячна, від механічного стискання, аквагенна.

4. Змішана група: папульозна кропив'янка, пігментна кропив'янка, мастоцитоз системний, кропив'янка, як прояв системних захворювань, ідіоматична, психогенна.

За перебігом кропив'янка поділяється на гостру і хронічну, а за тяжкістю клінічного перебігу – на легку, середньотяжку і тяжку. Гостра алергічна кропив'янка починається гостро, приблизно за півгодини після потрапляння до організму відповідного алергену, триває не більше 6 тижнів. Проявляється уртикаріями або висипанням, що свербить. Елементи гострої алергічної кропив'янки частіше блідо-рожевого або червоного кольору, оточені зоною еритеми, яка зникає при натисканні. Елементи кропив'янки зберігаються протягом 1–6 год, інколи супроводжуються підвищенням температури тіла, болем у животі, суглобах. У дітей частою причиною гострої алергічної кропив'янки є харчові продукти та лікарські препарати, укуси комах, контакт із побутовою хімією. Незалежно від генезу для кропив'янки характерним є підвищення проникнення судин мікроциркуляторного русла і гострий розвиток набряку в зоні периваскулярних тканин. У разі поширення патологічного процесу глибше на дерму або підшкірну основу розвивається ангіоневротичний набряк Квінке [2,5,7,10].

Ангіоневротичний набряк Квінке вважається одним із варіантів кропив'янки. Основний

клінічний прояв ангіоневротичного набряку — обмежений набряк певної ділянки тіла, найчастіше голови (обличчя, слизова оболонка ротової порожнини, губи, язик, периорбітальні ділянки), шиї, кистей рук, стоп, зовнішніх статевих органів, шкіра в зоні набряку не змінена. Хворі скаржаться на печію, дискомфорт, рідше — свербіж. Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) характеризується появою щільного набряку глибоких шарів шкіри без вираженого свербіжу. Набряк Квінке може зберігатися від 6 годин до 2–3 діб. Дуже небезпечним є набряк Квінке в ділянці гортані, коли порушується функція дихання. Постійна поява нових елементів кропив'янки або набряку Квінке, їх періодичне рецидивування (в термін понад 6 місяців) свідчить про формування хронічної кропив'янки або набряку Квінке. Тривалість захворювання зазвичай не перевищує 6 тижнів,

перебігає протягом 8–10 місяців, часто рецидивує [2,6,10].

Висновки

Алергодерматози у дітей характеризуються поліморфністю клінічних проявів, що залежить від конкретної нозології. Відмічається тенденція до зростання частоти алергічних захворювань шкіри у дітей, особливо тяжких форм з рецидивним перебігом, резистентних до традиційної фармакотерапії. Комплексне детальне вивчення клінічних проявів алергодерматозів у дітей сприятиме розробленню диференційно-діагностичних критеріїв різних варіантів алергодерматозів у дітей, своєчасній точній діагностиці та патогенетично обґрунтованому лікуванню різних алергічних хвороб шкіри.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

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

Відомості про авторів:

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

Глушко Катерина Теодозівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Тернопільський НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-4777-5300>.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

В.С. Березенко, Х.З. Михайлюк

Синдром Жубера як причина холестаза в дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 64-71. doi 10.15574/SP.2020.111.64

For citation: Berezenko VS, Mikhailyuk HZ. (2020). Joubert's syndrome as a cause of cholestasis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 64-71. doi 10.15574/SP.2020.111.64

Наведено літературні дані та власне спостереження синдрому Жубера в дитини дошкільного віку. Цей синдром супроводжується хронічним внутрішньопечінковим холестазом, характерними дизморфіями обличчя, вродженими вадами сечовидільної системи, змінами очей, підтверджується молекулярно генетичним дослідженням мутації гена TMEM67. Розглянуто діагностичні аспекти даної патології.

Опис клінічного випадку. Хлопчик К, госпіталізований до відділення дитячої гепатології. Тяжкість стану зумовлена дихальною та нирковою недостатністю, декомпенсованим ацидозом. На момент госпіталізації висловлював скарги на задуху, виразний свербіж шкірних покривів, блідість і сухість шкіри, поганий апетит та відставання у фізичному розвитку. При огляді стигми дизембриогенезу: велика окружність голови, витягнуте обличчя, виступаючий лоб, високі округлі брови, глибоко посажені очі, гіпертелоризм, антимоноголоїдний розріз очей, низько розташовані вушні раковини. Шкіра бліда, суха, з розчухами на згинальних поверхнях рук та ніг, огрубіла в ділянці голіковоступневих, променевозап'ястних та суглобів кистей рук, зі слідами ліхенізації, саден та гіперпігментації. Помірно виразна пальмарна еритема, судинна сітка на передній черевній стінці, деформація нігтьових пластинок за типом годинникових скелець. Живіт збільшений за рахунок гепатоспленомегалії. Проведено клініко-параклінічне обстеження, консультований суміжними спеціалістами. На основі отриманих даних та молекулярно-генетичного обстеження встановлено діагноз.

Висновок. Синдром Жубера може мати клініку, подібну до холестатичних захворювань печінки з типовою клінічною та лабораторною симптоматикою. Молекулярно-генетичне дослідження важлива складова діагностики в дітей з патологією печінки, поєднаною з ураженням інших органів та систем. Успішне лікування можливе лише за умови мультидисциплінарного підходу.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Жубера, холестаз, діти.

Joubert's syndrome as a cause of cholestasis in children

V.S. Berezenko, H.Z. Mikhailyuk

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academical O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Literature review and a case report of Joubert syndrome in a preschool child are presented. This syndrome is accompanied by chronic intrahepatic cholestasis, characteristic facial dysmorphism, congenital malformations of the urinary system, eyes pathology, confirmed by a molecular genetic test of TMEM67 gene mutations. Diagnostic aspects of this pathology have been reviewed.

The clinical case description. Boy K was admitted to the pediatric hepatology department with respiratory and renal failure, decompensated acidosis. On admission, complaints included shortness of breath, severe itching, pale and dry skin, poor appetite and delayed physical development. On examination, dysembryogenic stigmata: large head circumference, elongated face, protruding forehead, high rounded eyebrows, deeply set eyes, hypertelorism, antimongoloid incision of the eyes, low auricles. The skin was pale, dry with the scratch marks on the arms and legs flexor surfaces. Ankles, wrists skin lichenification, bruising and hyperpigmentation was observed. Moderate palmar erythema, spider veins on the abdomen, watch-glass nails were present. The abdomen was enlarged due to hepatosplenomegaly. A clinical and paraclinical examination was conducted, the patient was consulted by related specialists. Based on the obtained data and molecular genetic examination, the diagnosis was made.

Conclusion. Joubert's syndrome may have a clinical presentation similar to that in cholestatic liver disease with typical clinical and laboratory symptoms. The molecular genetic testing is an important workup component in children with liver pathology combined with damage to other organs and systems. Successful treatment is possible providing a multidisciplinary approach used.

The study was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the abovementioned institution. Informed consent of the child's parents was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Joubert syndrome, cholestasis, children

Синдром Жубера как причина холестаза у детей

В.С. Березенки, Х.З. Михайлюк

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

Приведены литературные данные и собственное наблюдение синдрома Жубера у ребенка дошкольного возраста. Этот синдром сопровождается хроническим внутрипеченочным холестазом, характерными дизморфиями лица, врожденными пороками мочевыделительной системы, патологией глаз, подтверждается молекулярно-генетическим исследованием мутации гена TMEM67. Рассмотрены диагностические аспекты данной патологии.

Описание клинического случая. Мальчик К, поступил в отделение детской гепатологии. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной и почечной недостаточностью, декомпенсированным ацидозом. При поступлении были жалобы на удушье, выраженный зуд кожных покровов, бледность и сухость кожи, плохой аппетит и отставание в физическом развитии. При осмотре стигмы дизембриогенеза: большая окружность головы, вытянутое лицо, выступающий лоб, высокие округлые брови, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, низко расположенные ушные раковины. Кожа бледная, сухая, с расчесами на сгибательных поверхностях рук и ног, огрубевшая в области голеностопных, лучезапястных и суставов кистей рук, со следами лихенизация, ссадин и гиперпигментациями. Умеренно выраженная пальмарном эритема, сосудистая сетка на передней брюшной стенке, деформация ногтевых пластинок по типу часовых стекол. Живот увеличен за счет гепатоспленомегалии. Проведено клинико-параклиническое обследование, консультирован смежными специалистами. На основе полученных данных и молекулярно-генетического обследования установлен диагноз.

Вывод. Синдром Жубера может иметь клинику, подобную холестатическим заболеваниям печени с типичной клинической и лабораторной симптоматикой. Молекулярно-генетическое исследование — важная составляющая диагностики у детей с патологией печени, сочетающаяся с поражением других органов и систем. Диагностика и лечение данной патологии требуют мультидисциплинарного подхода. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинского Декларации. Протокол исследования принято Локальным этическим комитетом указанной в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Жубера, холестаз, дети

Вступ

Ціліопатії — група плейотропних захворювань, викликаних генною мутацією, що призводить до синтезу аномального білка та порушення формування і функціонування цілій — війчастих структур на апікальній поверхні еукаріотичних клітин [11]. Цілії є похідними клітинної мембрани, в основі яких — мікротубуліновий комплекс, та виконують низку сенсорних функцій клітини, важливих для її диференціювання та виконання фізіологічних функцій. Існує два типи війок — рухливі та нерухливі (первинні), які відіграють різну роль у фізіологічних процесах в організмі людини, сигналізації та розвитку клітин [11]. Ціліопатії — генетично гетерогенна група порушень унаслідок дисфункції рухливих і/або нерухливих війок, викликаних мутаціями в генах, що локалізуються в комплексі «цілій-центросоми». Рухливі і нерухливі (первинні) війки є майже повсюдними клітинними органами. Кількість зареєстрованих ціліопатій зростає, як і встановлених генів, асоційованих з

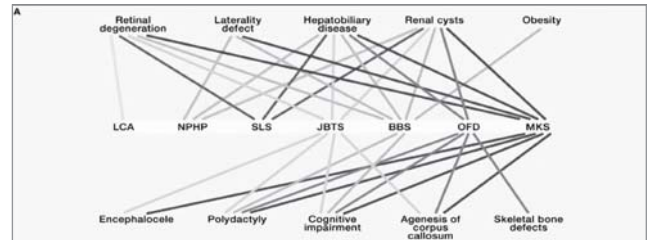


Рис. 1. Фенотипові прояви ціліопатій залежно від генетичної гетерогенності [14]

їх розвитком. Фенотипи, зумовлені генетично детермінованими змінами білків, визначають гетерогенність клінічних проявів захворювання [14].

Термін «ціліопатія» вживають із початку XIX століття. Перелік відомих ціліопатій продовжує зростати і включає в себе: синдром Барде–Бідля (BBS), нефронофтизис (NPHP), синдром Сеньйора–Локена (SNLS), синдром Альстрома (ALMS), синдром Меккеля–Грубера (MKS), синдром Жубера (JBTS), пероральний-лицьовий-цифровий синдром I типу (OFD 1), синдром Жуна (JATD), синдром

Таблиця 1

Характеристика ціліопатій [1,3,4]

Вид ціліопатій	Тип успадкування	Ген	Фенотипові ознаки
Автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок	Автосомно-домінантний	PKD1(16p13.31-13.12) PKD2(4q21-23)	Коркові та паренхіматозні кісти нирок, кістозна дилатація ниркових каналців; кісти печінки, селезінки, підшлункової залози, відставання у фізичному розвитку, стигми дизембріогенезу
Автосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок	Автосомно-рецесивний	PKD1(16p21.1-p12)	Утворення кіст у проксимальних каналцях нирок, синдром Поттера (епікант, мікрогнатія, низько розміщені вушні раковини, сплющений ніс, западаюче підборіддя), вроджений фіброз печінки, симптоми респіраторного дистресу, аномалії розвитку жовчних проток, аномалії розвитку скелета, кінцівок, відставання у фізичному розвитку, гіпотрофія, відставання в зрості
Нефронофтизис (NPHP)	Автосомно-рецесивний	INVS* (9q31.1) CEP83 (12q22) ANKS6 (9q22.33) NEK8 (17q11.2) TTC21B (2q24.3) NPHP1 (2q13) NPHP4 (1p36) ANKS6 (9q22.33) GLIS2 (16q13.3) WDR19 (4p14) NPHP3 (3q21-22) XPNPEP3 (22q13.1)	Хронічна ниркова недостатність. А також: пігментний ретиніт, окуломоторна апраксія, ністагм, птоз, фіброз печінки, скелетні дефекти, мозочкова апраксія, зниження інтелекту, situs viscerum inversus, вади серця

Вид ціліопатій	Тип успадкування	Ген	Фенотипові ознаки
Синдром Жубера (JBTS)	Автосомно-рецесивний	AHI1 (6q23) NPHP1 (2q13) CEP290 (12q21) TMEM67 (8q22) RPGRIP1L (16q12) ARL13B (3p12.3-q12.3) CC2D2A (4p15) B9D1 (17p11.2) CEP41 (7q32.2) CSPP1 (8q13.1q13.2) INPP5E (9q34.3) MKS1 (17q22) TCTN1 (12q24.11)	Дистрофія сітківки, колобома, ністагм, окуломоторна апраксія, ураження нирок, очей, синдром корінного зуба, енцефалоцеле, гідроцефалія, макроцефалія, судоми, вентрикуломегалія, макроцефалія, аномалії задньої черепної ямки, аномалія Денді Уокера, вади серця, situs inversus, полідактилія, пахігірія, клишоногість, черепно-лицьові аномалії, які проявляються: виступаючим лобом, епікант, птоз, відкритий рот, висунутий язик, низько посажені вуха, м'язова гіпотонія, затримка моторного розвитку
Синдром Жуна (JATD)	Автосомно-рецесивний	IFT80 (3q25.33) IFT172 (2p23.3) IFT140 (16p13.3) IFT88 (13q12.11) DYNC2H1(11q22.3) WDR19 (4p14) WDR34 (9q34.11) WDR60 (7q36.3) TTC21B (2q24.3)	Генералізована остеохондродистрофія, аномалії кісткової системи, ураження очей, деформація грудної клітки: вузька та коротка грудна клітка, короткі ребра, патологія тазу, розвиток дихальної недостатності, мікромелія, брахідактилія, патологія нирок, фіброз печінки
Амавроз Лебера (LCA)	Автосомно-рецесивний	GUCY2D9(17p13.1) RPE65(1p31), RDH12 (14q23.3), AIPL1 (17p13.1), LCA5(6q14), RPGRIP1(14q11), CRX(19q13.3) , CRB1(1q31-q32.1), LCA9(1p36) CEP290(12q21.33) , IMPDH1(7q31.3-q32)	Вроджена сліпота, маятниковий ністагм, пігментні порушення сітківки в більш старшому віці, судомний синдром, вентрикуломегалія, атрофія мозочка, гіпоплазія черв'яка мозочка, затримка психомоторного розвитку
Синдром Елліса-ван-Кревельда (EVC)	Автосомно-рецесивний	EVC EVC2	Хондродистрофії, полідактилія, ектодермальна дисплазія, серцеві аномалії, непропорційна карликовість, прогресуюче вкорочення кінцівок, аномалії сечостатевої системи: гіпоспадії, гіпогонадізм, крипторхізм, атрезія вульви, нефрокальциноз, ниркова агенезія
Синдром Альстрема (ALMS)	Автосомно-рецесивний	ALMS1 (2pp.13)	Дегенерація сітківки, втрата слуху, кардіоміопатія, ожиріння, діабет II типу, жировий гепатоз. Характерний фенотип: глибоко посажені очі, кругле обличчя, тонке волосся, товсті вуха, широкі плоскі стопи, короткі пальці, гіпогонадізм у хлопчиків та гіперендрогенізм у дівчаток
Синдром RHYNS	Автосомно-рецесивний	TMEM67	Пігментний ретиніт, гіпопітуїтаризм, нефронофтиз, скелетна дисплазія
Синдром Сенсенбреннера	Автосомно-рецесивний	IFT122 (3q21-3q24) WDR35 (2p24.1-2p24.3) IFT43 (14q24.3)	Краніоектодермальна дисплазія, ретинальні аномалії. Доліхоцефалія, мікроцефалія, брахідактилія. Карликовість, гіперпігментація тонкого волосся, дисплазія нігтів, аномалії серця, фіброз печінки, гіпоплазія мозолистого тіла, ниркова недостатність унаслідок тубулоінтерстиціальної нефропатії
Синдром Майнцер-Сандіно	Автосомно-рецесивний	IFT140 (16p13.3) IFT172 (2p23.3)	Фіброз печінки, дисплазія кісткової тканини (короткі фаланги, конусоподібні епіфізи, аномалії епіфізів та метафізів стегнової кістки), захворювання нирок, пігментна дистрофія сітківки, церебральна атаксія

Елліса-ван-Кревельда (EVC), Амавроз Лебера (LCA) та інші. Фенотиповими проявами ціліопатій переважно є ураження очей, патологія нирок та аномалії нервової системи, що часто супроводжуються фіброзом і полікістозом внутрішніх органів, скелетними аномаліями (рис. 1), [14]. Полікістозні захворювання

нирок, як рецесивні, так і домінантні форми, також слід розглядати в групі ціліопатій [1,11].

Ціліопатії викликають багатовисхідну патологію, що погіршує якість життя і призводить до ранньої смерті. Молекулярно-генетичне тестування є особливо важливим для визначення прогнозу в такого контингенту хворих, пра-

вільного ведення пацієнтів зі встановленим діагнозом, а також є необхідним для генетичного консультивання та антенатального скринінгу груп ризику. Залежно від мутації генів, генетичної гетерогенності та клінічного поліморфізму розвиваються ті чи інші типи ціліопатій (рис. 1, табл. 1).

Враховуючи неухильну тенденцію до зростання тяжкої інвалідизуючої патології печінки, що потребує проведення трансплантацій органів вже в ранньому віці, високої цінності набуває розширене молекулярно-генетичне дослідження, особливо в дітей, в яких ураження печінки поєднане з патологією інших органів і систем.

Одним із таких захворювань є синдром Жубера – рідкісне генетично-гетерогенне захворювання з автосомно-рецесивним механізмом передачі, яке характеризується розвитком аномалій мозочка і стовбура головного мозку, гіпотонією і розвитком інтелектуальних дефіцитів, епізодичними тахіпноєю або апноєю, ураженням очей, нирок, печінки, скелетними аномаліями та захворюваннями порожнини рота [9,20].

Уперше сімейні випадки гіпоплазії черв'яка мозочка описані трьома братами у 1955 р. De Haene. У 1969 р. лікар дитячої лікарні Монреалю Марі Жубер зі співавторами описав 4 сибси, в яких спостерігалися епізоди гіперпноє, патологічні рухи очних яблук, атаксія та затримка психомоторного розвитку [12]. Назву «синдром Жубера» запропонували О. Болтшаузер і В. Іслер у 1977 р. На початку 90-х років ХХ століття, під час спроб визначення єдиного генетичного дефекту, встановлена генетична гетерогенність захворювання. Ця клінічна неоднорідність зумовила вживання терміну «синдром Жубера та супутні розлади» (JSRD). Сьогодні виявлено 27 генів, пов'язаних із синдромом Жубера (AH1, ARL13B, B9D1, B9D2, C2CD3, C5orf42, CC2D2A, CEP290, CEP41, CSPP1, IFT172, INPP5E, KIF7, MKS1, NPHP1, OFD1, RPGRIP1L, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM67, TTC12B та ZNF423) [2,16,20].

Захворювання зустрічається з частотою 1 : 80–100 000 із вищим рівнем поширеності серед євреїв-ешкіназе, французів-канадійців та арабської популяції [5,16,18,19]. Дівчатка та хлопчики хворіють з однаковою частотою, причому расових і регіональних особливостей у поширеності синдрому Жубера не виявлено.

Фенотипові прояви захворювання в цілому подібні при різних генетичних різновидах хвороби. Водночас, повідомляється про виразність

і різноманітність симптомів навіть у межах однієї сім'ї. Захворювання характеризуються лицьовими та черепними аномаліями: велика окружність голови, витягнуте обличчя, виступаючий лоб, високі округлі брови, глибоко посаджені очі, відкритий рот, також можливі гіпертелоризм, антимонголоїдний розріз очей, епікант, низько розміщені вушні раковини.

Основні прояви синдрому Жубера: патологія органу зору, яка проявляється формуванням дистрофії сітківки та хоріоретинальної колобоми, ністагму, астигматизму, катаракти; патологія нирок (найчастіше дебютує в дитячому віці від 5 років), серед яких нефронофтизис та полікістоз нирок, яка проявляється на початкових стадіях поліурії, полідипсією, ізостенуриєю з прогресуванням захворювання до ниркової недостатності і уремії; скелетні порушення, що проявляються проксимальною полідактилією, а також ураження печінки, що зазвичай характеризуються вродженим фіброзом [15]. Ураження печінки варіює від безсимптомного підвищення рівня печінкових ферментів до портальної гіпертензії та її наслідків – варикозне розширення вен стравоходу, спленомегалія та гіперспленізм. Часто в пацієнтів зустрічається кістозне розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків і розвиток рецидивного холангіту [3,17]. Фіброз печінки не прогресує до цирозу та не супроводжується порушенням синтетичної функції печінки [7,8]. За даними літератури, захворювання печінки може реєструватись у 9–14% пацієнтів із синдромом Жубера [2,4].

Клінічний випадок

До відділення дитячої гепатології в січні 2020 року госпіталізовано *хлопчика К.* віком 8 років зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, сонливість, яка посилилася протягом останніх 3 днів, задиху, виразний свербіж шкірних покривів, переважно в ділянці нижніх кінцівок, живота та волосистої частини голови, блідість і сухість шкірних покривів, поганий апетит, із відставанням у фізичному розвитку.

Анамнез життя: дитина від I нормальної вагітності, I пологів на 37-му тижні, з масою тіла 3200 г. Оцінка за шкалою Апгар – 8–9 балів. Зі слів мами, у дитини з раннього віку спостерігався свербіж і сухість шкірних покривів, з приводу чого хлопчик із діагнозом atopічного дерматиту перебував під спостереженням дерматолога. У хворого були часті обструктивні бронхіти. У вересні 2017 року

(у віці 6 років), за власним бажанням батьків, проведено обстеження дитини у зв'язку із затримкою її зросту. Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) виявлено зміни з боку нирок, які мали збільшену та неправильну форму. Дитину госпіталізовано за місцем проживання. За даними лабораторного обстеження виявлено підвищення рівня сечовини до 11,6 ммоль/л, креатиніну до 90,4 мкмоль/л та калію сироватки крові до 5,6 мкмоль/л. Встановлено діагноз «Хронічна хвороба нирок II ст. Хронічна ниркова недостатність I–II ст.». Через 3 місяці після повторного обстеження у відділенні нефрології діагностовано: хронічне захворювання нирок III ст. на тлі вродженої аномалії сечової системи: дисплазія нирок, нефрокальциноз; хронічна ниркова недостатність II ст. (швидкість клубочкової фільтрації за Шварцем (ШКФ) – 41,94 мл/хв/1,73м²); анемія легкого ступеня, змішаного генезу; нанізм. Водночас, у хлопчика вперше виявлено підвищення рівнів АЛТ та АСТ до 4 норм, рівень білірубіну – в межах норми. Проявів коагулопатії не виявлено. Дитина періодично перебувала на обстеженні та лікуванні в нефрологічних відділеннях районних та обласних лікарень, де під час динамічного обстеження спостерігалось прогресування хронічного захворювання нирок, що проявлялося підвищенням рівня сечовини, креатиніну, рівня калію в сироватці крові та зниженням ШКФ до 19,8–21 мл/хв/1,73м². У хворого зберігався синдром цитолізу (підвищення рівнів трансаміназ до 5 норм) та підвищення показників лужної фосфатази до 10 900 нмоль/л і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) до 8 норм, рівень білірубіну завжди був у межах норми. У вересні 2019 року під час обстеження в Білорусі встановлено діагноз «Хронічна хвороба

нирок III–IV ст.; хронічна ниркова недостатність III ст. ШКФ – 19,8–21 мл/хв/1,73м²; губчаста нирка; компенсований метаболічний ацидоз; гіпертрансаміназемія; спленомегалія». На момент обстеження показань для проведення замісної ниркової терапії не було.

У листопаді 2019 року дитину вперше обстежено у відділенні дитячої гематології з попереднім діагнозом «Цироз печінки на ґрунті вродженої аномалії розвитку жовчних ходів? Вроджений фіброз печінки? Синдром Алажиля? Портальна гіпертензія, субкомпенсована форма. Варикоз вен стравоходу 1 ступеня. Спленомегалія. Гіперспленізм?».

На момент госпіталізації стан дитини був тяжким. Такий стан зумовлений явищами дихальної недостатності, інтоксикаційним синдромом, нирковою недостатністю та декомпенсованим ацидозом. Під час огляду фізичний розвиток був менше 3 центиля за масою та зростом. Виявлено стигми дизембріогенезу: велика окружність голови, витягнуте обличчя, виступаючий лоб, високі округлі брови, глибоко посаджені очі, гіпертелоризм, антимоноголідний розріз очей, низько розташовані вушні раковини (рис. 2А і 2В).

Шкіра бліда, із сірим відтінком, периорбітальний ціаноз, на дотик суха, з розчухами на згинальних поверхнях рук та ніг, огрубіла в ділянці гомілковоступневих, променезап'ястних та суглобів кистей рук, зі слідами ліхенізації, саден та гіперпігментації (рис. 2С і 2Д).

Видимі слизові бліді, склери світлі. Слизова губ рожева, тріщина на нижній губі. Помірно виражена пальмарна еритема, судинна сітка на передній черевній стінці, деформація нігтьових пластинок за типом годинникових скелець. Частота дихання – 34/хв. Форма грудної клітки бочкоподібна, розвернута нижня апертура, дихання шумне, чути на відстані, з подовженим



Рис. 2. Зовнішній вигляд дитини на момент госпіталізації

видихом, хрипи не вислуховуються, втягнення міжреберних проміжків під час акту дихання. Частота серцевих скорочень — 128 уд./хв, артеріальний тиск — 85/50 мм рт. ст. Тони серця звучні, систолічний шум на верхівці серця. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок гепатоспленомегалії, метеоризму, м'який, доступний глибокій пальпації, не болючий. Печінка перкуторно (за Курловим) перевищує вікові норми (по правій середньоключичній лінії — 11 см (норма — 6 см), серединній — 6 см (норма — 5 см) і лівій косій — 8 см (норма — 4 см). Пальпаторно край печінки безболісний, рівний, щільноеластичної консистенції. Селезінка збільшена, виступає на 5,0 см з-під краю лівої реберної дуги, щільної консистенції, край рівний, поверхня гладка, не болюча. Міхурові симптоми негативні. Відділи товстого кишечника не доступні глибокій пальпації, через метеоризм і гепатоспленомегалію. Сечовипускання не порушене, діурез позитивний. Сеча світлого забарвлення. Випорожнення регулярні, оформлені, без патологічних домішок. Периферичні набряки відсутні.

Результати проведеного обстеження були такими. У загальному аналізі крові виявлено анемію (гемоглобін — 74 г/л), лейкопенію ($3,57 \times 10^9$ /л), тромбоцитопенію (84×10^9 /л), швидкість осідання еритроцитів — 35 мм/год. У біохімічному аналізі крові встановлено підвищення рівня трансаміназ: АЛТ — 10^4 Од/л (норма — <40 Од/л), АСТ — 117 Од/л (норма — <41 Од/л), ГГТ — 308 U/l (норма — <23 U/l), загальний білок — 61,5 г/л (норма — 60–80 г/л), альбумін — 29 г/л, холестерин — 6,59 ммоль/л (норма — $<5,2$ ммоль/л), креатинін — 223 мкмоль/л (норма — до 10^4 мкмоль/л), сечовина — 13,22 мкмоль/л (норма — до 8,3 мкмоль/л), ШКФ — 22 мл/хв/1,73м². Рівень жовчних кислот — 82,6 мкмоль/л (норма — до 10,0 мкмоль/л). Ознак порушення гемостазу та порушень обміну заліза не виявле-

но. У дитини встановлено недостатність вітаміну D (74,7 нмоль/л) та підвищений рівень паратгормону (225 нг/мл, норма — 12×97 нг/мл), зниження рівня кальцію (2,15 ммоль/л), не відмічено підвищення вмісту калію та натрію. Встановлено декомпенсований ацидоз — зниження рН крові до 7,16, ВЕб — 19,0, який вдалося коригувати за допомогою інфузійної терапії. За даними УЗД ОЧП виявлено ознаки дифузного захворювання печінки, нирок; портальної гіпертензії; цирозу печінки; дифузного захворювання нирок, медулярного нефрокальцинозу. За даними ехокардіографії встановлено УЗ-доплерометричні ознаки підвищеного тиску в малому колі кровообігу; систолічна функція міокарда лівого шлуночка не порушена; незначна відносна недостатність трикуспідального клапана. Під час езофагогастроуденоскопії виявлено варикозне розширення вен стравоходу I ступеня GOV 1; ерозивну гастропатію.

Дитину консультовано нефрологом і встановлено діагноз «Хронічна хвороба нирок IV–V ступеня. Вроджена аномалія розвитку сечовидільної системи. Неінфекційний нефрокальциноз. Губчаста нирка. Нанізм соматогенний». Рекомендовано, за умови зниження ШКФ до 15 мл/хв/1,73м², розглянути обидва варіанти діалізу: гемодіаліз, перитонеальний діаліз; а також консультацію трансплантолога.

Враховуючи наявність ураження гепатобілярної та сечовидільної систем із прогресуючим перебігом, дитині для верифікації діагнозу проведено молекулярно-генетичне обстеження, групи ціліопатій, яке включало дослідження 104 генів. Результати аналізу наведено в табл. 2.

За даними таблиці 2, два патогенні варіанти ідентифіковані в гені TMEM67, асоційовані з автосомно-рецесивним синдромом Жубера та пов'язаними захворюваннями.

Проведено молекулярно-генетичне обстеження матері, батька та молодшого брата (табл. 3, 4 і 5):

Таблиця 2

Результати аналізу молекулярно-генетичного обстеження дитини

Ген	Поліморфізм	Варіант носійства	Варіант
TMEM67	c.1843T>C (p.Cys615Arg)	Heterozygous	PATHOGENIC
TMEM67	c.579_580del (p.Gly195Ilefs*13)	Heterozygous	PATHOGENIC
BBS2	c.159T>G (p.Ser53Arg)	Heterozygous	Uncertain Significance
DNAH11	c.2918T>C (p.Val973Ala)	Heterozygous	Uncertain Significance
EVC2	c.1470+3A>T (Intronic)	Heterozygous	Uncertain Significance
WDR35	c.1226C>T (p.Thr409Met)	Heterozygous	Uncertain Significance
WDR35	c.3059C>G (p.Thr1020Arg)	Heterozygous	Uncertain Significance
SPAG1	c.1307C>T (p.Pro436Leu)	Heterozygous	Uncertain Significance

Таблиця 3

Результати аналізу молекулярно-генетичного обстеження матері (1986 р.н.)

Ген	Поліморфізм	Варіант носійства	Варіант
TMEM67	c.1843T>C (p.Cys615Arg)	Heterozygous	PATHOGENIC
BBS2	c.159T>G (p.Ser53Arg)	Heterozygous	Uncertain Significance
DNAH11	c.2918T>C (p.Val973Ala)	Heterozygous	Uncertain Significance
EVC2	c.1470+3A>T (Intronic)	Heterozygous	Uncertain Significance
WDR35	c.1226C>T (p.Thr409Met)	Heterozygous	Uncertain Significance
WDR35	c.3059C>G (p.Thr1020Arg)	Heterozygous	Uncertain Significance

Таблиця 4

Результати аналізу молекулярно-генетичного обстеження батька (1983 р.н.)

Ген	Поліморфізм	Варіант носійства	Варіант
TMEM67	c.579_580del (p.Gly195Ilefs*13)	Heterozygous	PATHOGENIC
SPAG1	c.1307C>T (p.Pro436Leu)	Heterozygous	Uncertain Significance

Таблиця 5

Результати аналізу молекулярно-генетичного обстеження брата (2013 р.н.)

Ген	Поліморфізм	Варіант носійства	Варіант
EVC2	c.1470+3A>T (Intronic)	Heterozygous	Uncertain Significance

За даними таблиці 3, один патогенний варіант у гені TMEM67 асоційований з автосомно-рецесивним синдромом Жубера та пов'язаними захворюваннями.

За даними таблиці 4, один патогенний варіант у гені TMEM67 асоційований з автосомно-рецесивним синдромом Жубера та пов'язаними захворюваннями.

За результатами молекулярно-генетичного обстеження брата досліджуваного хлопчика, варіант не ідентифіковано.

Таким чином, пацієнт успадкував два патогенні варіанти c.579_580del (p.Gly195Ilefs*13) та c.1843T>C (p.Cys615Arg) у гетерозиготному стані гена TMEM67 від обох батьків. На основі отриманих даних у дитини встановлено діагноз «Синдром Жубера (TMEM67 (p.Gly195Ilefs*13) та c.1843T>C (p.Cys615Arg) мутації) з автосомно-рецесивним типом успадкування. Фіброз печінки. Портальна гіпертензія, компенсована форма. Варикозне розширення вен стравоходу І ступеня. GOV 1. Спленомегалія. Гіперспленізм. Ерозивна гастропатія. Хронічна хвороба нирок IV–V ступеня (ШКФ – 20 мл/хв/1,73м²). Вроджена аномалія розвитку сечовидільної системи. Неінфекційний нефрокальциноз. Губчаста нирка. Компенсований метаболічний ацидоз. Анемія середнього ступеня тяжкості, змішаного генезу. Вторинна артеріальна гіпертензія. Нанізм соматогенний. Вторинний гіперпаратиреоз. Недостатність вітаміну D».

Призначено лікування: інфузійна терапія для нормалізації кислотно-лужного балансу, урсодезоксихолева кислота (УДХК) у дозі

20 мг/кг, холестирамін 4,0 г/добу, препарати для нормалізації азотистого обміну, сорбенти, еритропоетин. Консультований дієтологом, який надав індивідуальні рекомендації.

Хлопчика виписано в задовільному стані і рекомендовано застосовувати такі препарати: УДХК у дозі 20 мг/кг постійно, холестирамін курсами, препарати для нормалізації азотистого обміну, еритропоетин, сорбенти курсами по 1 тижню відповідно до рекомендацій нефролога, вітамін К. З урахуванням можливості розвитку ниркової остеодистрофії дитині рекомендовано застосовувати активну форму вітаміну D, під контролем рівня кальцію і паратгормону в крові. За умови зниження ШКФ до 15 мл/хв/1,73м² – проведення діалізу. За рекомендацією трансплантолога дитину внесено до листа очікування для проведення трансплантації нирки.

Синдром Жубера може мати клініку, подібну до холестатичних захворювань печінки, з типовою клінічною та лабораторною симптоматикою. Першим клінічним проявом у вищезазначеного пацієнта був свербіж шкірних покривів.

Свербіж шкіри у хворого є проявом синдрому холестазу та зумовлений підвищеним рівнем жовчних кислот у крові. Іншими біохімічними критеріями холестазу в пацієнта були підвищення рівня ГГТ і лужної фосфатази.

Характерна для вродженого фіброзу аномалія розвитку жовчних протоків може призводити до зменшення каналцевого відтоку жовчі та зниження печінкової екскреції води та/або аніонів, накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчовивідних шляхах, а також до затримки її компонентів у крові [10]. В основі цього процесу лежить порушення молекулярних механізмів гепатобіліарного транспортування, унаслідок чого виникає виразне порушення цито-

скелету гепатоцитів і прогресування захворювання. Погіршення відтоку жовчі призводить до підвищення тиску в просвіті каналців, чинить шкідливий дегенеративний вплив гідрофобних жовчних кислот, що, своєю чергою, стимулює проліферацію жовчних протоків та спричиняє розвиток рецидивного холангіту [13]. Рівень жовчних кислот є дуже цінним показником, який не тільки підтверджує наявність захворювання печінки, але й дає змогу оцінити її видільну функцію і наявність порто-системного шунтування, а також має прогностичне значення. Крім того, рівень жовчних кислот у сироватці крові відображає резорбцію з кишечника тих із них, які не екстрагувалися при первинному проходженні через печінку. У разі прогресуючого захворювання гепатобілярної системи, що супроводжується холеста-зом, унаслідок порушення надходження жовчі в кишечник порушується перетравлювання та всмоктування жирів, жиророзчинних вітамінів

і мікроелементів (Ca, Zn, Fe тощо), як наслідок, — відставання в фізичному розвитку, що виявля-ло у вищезазначеного пацієнта [6,10,13].

Враховуючи мультисистемність захворювання, значний вплив на виразність свербіж-у шкіри у вищезазначеного хворого чинить хро-нічне прогресуюче захворювання нирок із розвитком вторинного гіперпаратиреозу.

Висновки

Таким чином, цілопатії є однією з причин холестази в дітей, що слід враховувати під час діагностичного пошуку у хворих із холеста-зом. Молекулярно-генетичне дослідження є необхід-ною складовою діагностичного пошуку в дітей з патологією печінки, поєднаною з іншими систем-ними ураженнями. Успішне лікування таких хво-рих можливе лише за умови дотримання мульти-дисциплінарного підходу до їх ведення.

Автори заявляють про відсутність конфлік-ту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aksenova ME. (2015). Nefronoftiz i nefronoftiz assotsirovannyye sindromy. *Pediatrics*. 94 (3): 82–87. [Аксенова МЕ. (2015). Нефронофтиз и нефронофтиз ассоциированные синдромы. *Педиатрия*. 94 (3): 82–87].
- Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O’Roak BJ et al. (2015). Joubert syndrome: A model foruntangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet*. 52: 514–522.
- Desmet VJ. (1992). Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme «ductal plate malformation». *Hepatology*. 16: 1069–1083.
- Doherty D, Parisi MA, Finn LS, Gunay-Aygun M et al. (2010). Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet*. 47 (1): 8–21.
- Edvardson S, Shaag A, Zenvirt S, Erlich Y et al. (2010). Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a TMEM216 mutation. *Am J Hum Genet*. 86: 93–97.
- European Association for the Study of the Liver. (2009). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 51: 237–267. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M et al. (2013, January). Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology*. 144 (1): 112–121.
- Gunay-Aygun M. (2009). Liver and Kidney Disease in Cilopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 151C (4): 296–306.
- Guzeev GG, Kanivets IV, Korostelev SA, Semenova NA. (2013). Sindrom Zhuber. V pomoshch praktikuyuschemu vrachu (leksii, obzory). *Detskaya bolnitsa*: 2. [Гузеев ГГ, Канивец ИВ, Коростелев СА, Семенова НА. (2013). Синдром Жубер. В помощь практикующему врачу (лекции, обзоры). *Детская больница*: 2].
- Heathcote EJ. (2007). Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 5: 776–782.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. (2011, April 21). Ciliopathies. *N Engl J Med*. 364 (16): 1533–1543. doi:10.1056/NEJMra1010172.
- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. (1969). Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology*. 19 (9): 813–825.
- Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pust T. (2008). Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 68: 2163–2182.
- Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. (2011, September 30). Modeling Human Disease in Humans: The Ciliopathies. 147 (1): 70–79. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.014>.
- Parisi MA. (2009). Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 151C (4): 326–340. doi: 10.1002/ajmg.c.30229.
- Parisi MA. (2019). The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Translational Science of Rare Diseases*. IOS Press Content Library. 4: 25–49. doi: 10.3233/TRD-190041.
- Rock N, McLin V. (2014, September). Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 38 (4): 407–414.
- Srouf M, Hamdan FF, McKnight D, Davis E et al. (2015). Joubert syndrome in french Canadians and identi-cation of mutations in CEP104. *Am J Hum Genet*. 9: 744–753.
- Srouf M, Schwartzentruber J, Hamdan FF, Ospina LH et al. (2012). Mutations in C5ORF42 cause Joubert syndrome in the French Canadian population. *Am J Hum Genet*. 90: 693–700.
- Van de Weghe JC, Rusterholz TDS, Latour B, Grout ME et al. (2017, July 6). Mutations in ARMC9, which Encodes a Basal Body Protein, Cause Joubert Syndrome in Humans and Ciliopathy Phenotypes in Zebra-sh. *The American Journal of Human Genetics*. 101: 23–36.

Відомості про авторів:

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., керівник відділення дитячої гепатології з центром дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук’янової НАН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Михайлюк Христина Зиновіївна — к.мед.н., ліка ординатор дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук’янової НАН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-6720-6674>.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2020 р., прийнята до друку 05.11.2020 р.

О.Л. Цимбаліста

Синдром внутрішньоальвеолярної кровотечі при окремих орфанних захворюваннях з ураженням легень у дітей (лекція)

«Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 72-80. doi 10.15574/SP.2020.111.72

For citation: Tsymbalista OL. (2020). Intra-alveolar hemorrhage in certain orphan lung diseases in children (lecture). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 72-80. doi 10.15574/SP.2020.111.72

Актуальність теми зумовлена складністю діагностики, тяжким перебігом та серйозним прогнозом ідіопатичного гемосидерозу легень та синдрому Гудпашера.

Ідіопатичний гемосидероз легень і синдром Гудпашера відносяться до імунопатологічних захворювань, важкість перебігу яких передусім зумовлена синдромом альвеолярного крововиливу і 100% летальністю в короткий час від початку клінічних проявів.

Ідіопатичний гемосидероз легень зустрічається переважно у дітей у віці 3–8 років і може перебігати як самостійне захворювання, так і бути фазою синдрому Гудпашера. Маніфестує захворювання у вигляді задишки, пневмонії, рідше іржавого мокротиння, кровохаркання, легеневої кровотечі. Стан пацієнтів у час загострення визначається ступенем легеневої кровотечі, легенево-серцевої недостатності, гострої постгеморагічної анемії. Загострення захворювання триває від декількох годин до 1–2 тижнів. Тривалість кожного епізоду захворювання і ремісії в кожного хворого є різною і не прогнозованою. Кожне наступне загострення протікає все тяжче.

При синдромі Гудпашера спостерігається переважно ураження судин легень і нирок аутоімунного характеру. Діти хворіють рідко, частіше чоловіки молодого віку. Спочатку розвивається ураження легень у вигляді геморагічного альвеоліту, надалі в патологічний процес втягуються нирки, розвивається анемія. Гломерулонефрит (ГН) маніфестує нефротичним синдромом із швидким прогресуванням ниркової недостатності.

У випадку переваги легеневої патології переважають рецидивні кровохаркання, легенева кровотеча, і тільки в термінальній стадії захворювання з проявами серцево-легеневої недостатності розвивається швидко прогресуючий ГН з нирковою недостатністю.

Другому варіанту синдрому Гудпашера притаманне відносно повільне прогресування легневих змін і ураження нирок. Рідко захворювання від початку до кінця протікає з клінікою ГН, і легенева патологія проявляється в термінальній стадії захворювання.

Лікування обох захворювань поєднує пожиттєву терапію глюкокортикостероїдами, цитостатиками. Паралельно проводять пульс-терапію з цими препаратами, дискретний плазмаферез і внутрішньовенне введення імуноглобуліну, посиндрому терапію.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ідіопатичний гемосидероз легень, синдром Гудпашера, клініка, терапія.

Intra-Alveolar Hemorrhage in Certain Orphan Lung Diseases in Children (Lecture)

O.L. Tsymbalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The theme is relevant due to the diagnostic difficulties, severe clinical course and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis and Goodpasture syndrome. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and Goodpasture syndrome are severe, life-threatening immunopathologic diseases due to alveolar hemorrhage and a hundred percent mortality within a short period of time after the onset of clinical manifestations. Idiopathic pulmonary hemosiderosis generally occurs in children at the age of 3–8 years as a separate condition, or as a stage of Goodpasture syndrome. It manifests itself as shortness of breath, pneumonia, prune juice sputum, hemoptysis, hemorrhage. During exacerbation, the patients' condition is determined by the degree of pulmonary hemorrhage, pulmonary heart disease, acute posthemorrhagic anemia. The exacerbation lasts from a few hours to 1–2 weeks. The duration of each episode and remission varies among patients being unpredictable. Each new exacerbation is more severe.

In Goodpasture syndrome, predominant pulmonary and renal vascular lesions of autoimmune nature are observed. It affects young males more frequently; is rare in children. Hemorrhagic alveolitis as a form of lung damage develops first; then, the kidneys are involved, and anemia occurs. Glomerulonephritis (GN) manifests itself as nephrotic syndrome with rapid progression of kidney failure.

In case of the predominant pulmonary pathology, recurrent hemoptysis and pulmonary hemorrhage are observed; in end-stage disease with cardiopulmonary failure manifestations, rapidly progressive GN and kidney failure develop.

The second variant of Goodpasture syndrome is characterized by relatively slow progression of pulmonary changes and renal lesions.

Goodpasture syndrome is rarely accompanied by GN from the onset to the end of the disease and pulmonary pathology manifests itself at the terminal phase of the disease.

The treatment of both diseases includes lifetime therapy with glucocorticoids, cytostatics. Pulse therapy using these preparations, discrete plasma exchange and intravenous immunoglobulin administration, syndromic treatment are carried out.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: children, idiopathic pulmonary hemosiderosis, Goodpasture syndrome, clinical course, therapy.

Синдром внутрішньоальвеолярної кровотечі при деяких орфанних захворюваннях з ураженням легень (лекція)

О.Л. Цимбаліста

«Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Актуальність теми обумовлена складністю діагностики, важким теченням і серйозним прогнозом ідіопатичного гемосидерозу легень та синдрому Гудпашера.

Ідіопатичний гемосидероз легень і синдром Гудпашера відносяться до імунопатологічних захворювань, важкість течення яких обумовлена переважно синдромом альвеолярного крововиливу і 100% летальністю в короткий час від початку клінічних симптомів.

Ідіопатичний гемосидероз легень зустрічається переважно у дітей у віці 3–8 років і може протікати як самостійне захворювання, так і бути фазою синдрому Гудпашера. Маніфестація захворювання проявляється в формі одышки, пневмонії, рідше захворювання проявляється мокротой,

кровохарканьем, легочным кровотечением. Состояние пациентов во время обострения определяется степенью легочного кровотечения, легочно-сердечной недостаточностью, острой постгеморагической анемией. Обострение заболевания длится от нескольких часов до 1–2 недель. Длительность каждого эпизода заболевания и ремиссии у каждого больного разная и непредсказуемая. Каждое последующее обострение протекает более тяжело. При синдроме Гудпасчера наблюдается преимущественное поражение сосудов легких и почек аутоиммунного характера. Дети болеют редко, чаще мужчины молодого возраста. Вначале происходит поражение легких в виде гемморагического альвеолита, далее в патологический процесс вовлекаются почки, развивается анемия. Гломерулонефрит (ГН) проявляется нефротическим синдромом с быстрым нарастанием почечной недостаточности. В случае преобладания легочной патологии ведущими симптомами являются рецидивирующие кровохарканья, легочные кровотечения, и только в терминальной стадии заболевания с проявлением сердечно-легочной недостаточности развивается быстро прогрессирующий ГС с почечной недостаточностью. Другому варианту синдрома Гудпасчера свойственно относительно медленное прогрессирование легочных изменений и поражения почек. Реже заболевание от начала до конца протекает с клиникой ГН, и легочная патология появляется в терминальной стадии заболевания.

Лечение обоих заболеваний заключается в пожизненной терапии глюкокортикостероидами, цитостатиками. Параллельно проводят пульс-терапию с названными препаратами, дискретный плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина и посиндромную терапию.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, идиопатический гемосидероз легких, синдром Гудпасчера, клиника, терапия.

Увітчизняній науковій літературі синдром альвеолярного крововиливу (САК) у дітей вивчений і описаний недостатньо.

Актуальність цієї проблеми зумовлена передусім тим, що САК є одним з найтяжчих проявів і патогномічним синдромом та причиною фатальних ускладнень багатьох захворювань [19]. Захворювання, які можуть супроводжуватись САК, є різними за етіологією, механізмом розвитку, клінікою [7]. А.Г. Чучалин, А.П. Черняев умовно розділяють їх на три групи за механізмом розвитку [3,5].

До першої групи відносяться захворювання і патологічні стани, за яких САК виникає в результаті капіляриту: імунопатологічні синдроми (Гудпасчера, ідіопатичний легеневий гемосидероз, хвороба Бехчета, гранулематоз Вегенера, IgA–нефропатія, гломерулонефрит, криоглобулінемія, системний червоний вовчак, пурпура Шенлейна–Геноха, поліміозит, первинний антифосфоліпідний синдром, ревматоїдний артрит, інфекційний ендокардит, трансплантація гемопоетичних клітин і легень).

До другої групи відносяться захворювання, за яких САК розвивається в результаті дифузного ушкодження альвеол (гострі інфекції нижніх дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром, інфарктна пневмонія, легеневий капілярний гемангіоматоз, туберозний склероз).

До третьої групи відносяться захворювання, пов'язані з крововиливом, локалізованим у інтерстиції легень без ознак запалення в легенях (bland hemorrhage): синдром Гудпасчера, системний червоний вовчак, прийом антикоагулянтів, ідіопатичний гемосидероз легень, мітральний стеноз, легенева венокапілярна хвороба.

Серед останніх ідіопатичний гемосидероз легень та синдром Гудпасчера зустрічаються казуїстично рідко, однак привертають увагу лікарів різних спеціальностей важкістю перебігу, передусім через САК, складність діагностики

і 100% летальність у відносно короткий час від початку клінічних проявів [6,7,13,17].

Характерними ознаками САК є триада симптомів: кровохаркання і/або легенева кровотеча, дихальна недостатність (ДН), анемія. Тяжкість перебігу захворювання у значній мірі залежить від ступеня гострої дихальної недостатності та ступеня гіпоксемії. При цьому досить часто (понад 30% випадків серед хворих) і при вираженому крововиливі в просвіт альвеол кровохаркання може не бути, а кров виявляється лише в аспіраті із нижніх дихальних шляхів при бронхоскопії [3,5,8].

Морфологічні зміни в легенях мають дві стадії [5]. Перша стадія (гостра, ексудативна): набряк альвеол найбільше виражений до кінця першої і утримується три доби. У кінці першої доби з'являються гіалінові мембрани (максимально на 4–5-у добу) і зберігаються до 14 діб. Надалі спостерігається проліферація альвеолоцитів II типу, деколи метаплазія альвеолярного епітелію, колапс альвеол і потовщення міжальвеолярних перегородок, а також утворення тромбів. Запалення інтерстицію починається з другої доби і максимально виражене на 10–11 добу. Фіброз інтерстицію починається після третьої доби і зростає впродовж двох тижнів навіть до утворення «сотової легені». У бронхах, зокрема в бронхіолах, спостерігається некроз епітелію та ділянки плоскоклітинної метаплазії і дисплазія його, що є фактором ризику розвитку неопластичного процесу [3,5,9,28].

Ідіопатичний гемосидероз легень — захворювання, яке характеризується повторними внутрішньоальвеолярними крововиливами з наступним відкладанням гемосидерину в альвеолах і хвилеподібним перебігом. Захворювання вперше описано W. Ceelen та N.Gellerstedt у 1931 і 1939 рр. відповідно, тому епонімічна назва — синдром Целена–Геллерстедта [11].

Ідіопатичний гемосидероз легень — казуїстично рідкісна патологія, захворюваність складає

0,24 на 1 млн. населення, і в структурі інтерстиційних захворювань легень у дітей складає 8%, за даними біопсії. Захворювання зустрічається переважно у дітей (80%) у дітей у віці від 3 до 8 років, з однаковою частотою як серед дівчаток, так і серед хлопчиків. Серед дорослих (20%) перший епізод захворювання виникає у віці до 30 років, частіше серед чоловіків. Етіологія, як і патогенетичні механізми розвитку, на даний час є не з'ясованими. Існує декілька гіпотез про розвиток ідіопатичного гемосидерозу легень:

- генетична детермінованість підтверджується повторними випадками захворювання в окремих родин;
- вроджені вади розвитку еластичної тканини легень;
- хронічне запалення в інтерстиції, яке полегшує діapedез еритроцитів;
- вроджені вади судинних анастомозів, які з'єднують бронхіальні артерії з легеневидами венами;
- порушення функції селезінки, що призводить до підвищеного гемолізу еритроцитів, і нездатність печінки асимілювати звільнене залізо [4,5,11,21].

Найбільш поширеною є гіпотеза про імунопатологічні механізми розвитку захворювання. При ідіопатичному легеневому і синдромі Гудпащера, як і більшості імунопатологічних захворювань, пусковим механізмом розвитку патологічних змін у легенях є локальний капілярит. Реалізація в легенях реакції антиген–антитіло призводить до некрозу стінки судин з мікротамакрокрововиливами в паренхіму легень із подальшим поглинанням солей заліза стінками судин і бронхів, потовщенням і фіброзом альвеолярних перегородок. В альвеолах і синусах лімфатичних вузлів із гемоглобіну утворюється велика кількість гемосидерину. Останній підлягає фагоцитозу макрофагами (гемосидерофагами) і з'являється в бронхоальвеолярній лаважній рідині на третю добу з часу внутрішньоальвеолярного крововиливу [2,5,8].

Роль імунних порушень у розвитку захворювання підтверджується ефектом від імуносупресивної терапії. Припускають, що ідіопатичний гемосидероз легень і синдром Гудпащера мають спільні патогенетичні механізми розвитку, і ці захворювання необхідно розглядати як різні клінічні варіанти первинного гемосидерозу легень [8].

Основні патоморфологічні ознаки ідіопатичного гемосидерозу легень: крововиливи в альвеолах; виражений гемосидероз (гемосидерин в альвеолах та у внутрішньоальвеолярних макрофагах); гіперплазія і десквамація альвеолоцитів;

виражена локальна дилатація капілярів і їх тромбоз у стінках альвеол; вогнища інтерстиційного фіброзу в легенях на різних стадіях до формування «сотової легені» [21,28].

Клініка. Захворювання починається поступово. Клінічна маніфестація переважно припадає на 3–8 рік життя, хоча в окремих випадках може бути на першому році (4–10 міс.), а в інших — у віці понад 10 років. Першими симптомами можуть бути задишка, інколи за обструктивним типом, пневмонічний статус. Рідше першим симптомом є кровохаркання або іржаве мокротиння при кашлі, легенева кровотеча різного ступеня тяжкості. У періоді загострення стан хворих є тяжким через гостру постгеморагічну анемію (блідість шкіри, ціаноз слизових, іктеричність склер), ДН, кашель з домішкою крові, в окремих випадках може бути фебрильна температура тіла, артралгії. Ступінь ДН тим більша, чим більша площа крововиливу в паренхіму легень. При фізикальному методі дослідження легень констатується укорочення перкуторного звуку, ослаблене дихання, крепітація та дрібноміхурцеві вологі хрипи в проекції внутрішньоальвеолярного крововиливу. При цитологічному дослідженні мокротиння виявляються сидерофаги. Паралельно у хворих має місце тахікардія, ослаблення серцевих тонів, артеріальна гіпотензія, а також збільшення розмірів печінки й селезінки. В окремих дітей можуть спостерігатись прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у різних поєднаннях, а також різні прояви алергії (поліноз, атопічний дерматит, харчова, медикаментозна алергія, ін.). У частини хворих з непереносимістю коров'ячого молока загострення провокуються прийомом молочних продуктів (синдром Гейнера). Підтвердження цьому є високий титр IgG-антитіл до білка коров'ячого молока [13,17,21,26].

Загострення захворювання (криз) триває від декількох годин до 1–2 тижнів. Ремісія може наступати спонтанно. Тривалість кожного епізоду загострення і ремісії в одного і того ж хворого є різною та не прогнозованою. Кожне наступне загострення протікає все тяжче. У час ремісії спочатку стан хворих може бути задовільним. Надалі в періоді ремісії утримується анемія, симптоми дихальної і серцевої недостатності. В окремих дітей може бути затримка росту. За тривалого перебігу захворювання розвиваються симптоми хронічної гіпоксії («барабанні палички»). Тривалість ремісії також є різною (від кількох тижнів до кількох років) [6,7,21,26].

Ускладнення: профузні легеневі кровотечі, обтурація бронхів кров'ю, ателектаз, аспіраційна пневмонія, рецидивний пневмоторакс, інфаркт-пневмонія на тлі вираженої легеневої або легенево-серцевої недостатності, а також приєднання туберкульозної, бактеріальної інфекції [5,6,21].

Перебіг ідіопатичного гемосидерозу легень є різним: рецидивний – чергування періодів загострення і ремісії; хронічний прогресуючий перебіг, коли в мокротинні хворих постійно є невеликі домішки крові [6,7,11,21].

Діагностика. Аналіз скарг, анамнезу захворювання, результатів клінічного дослідження хворого. В окремих випадках для диференційної діагностики легневих кровотеч використовують ендovasкулярні методи [31].

Функція зовнішнього дихання. Прогресування рестриктивних порушень з кожним загостренням: зниження дифузійної здатності легень, об'ємних показників спірометрії (життєва ємність легень, загальна ємність легень, резервний об'єм вдишу, залишковий об'єм легень) і наростання бронхіальної обструкції – зниження швидкісних показників (об'єм форсованого видиху за 1 с., пікова швидкість, форсована життєва ємність легень, максимальна об'ємна швидкість 25, 50, 75 і середня об'ємна швидкість 25–75) [11,13].

Рентгенологічні зміни є різними: під час загострення деяке зниження пневматизації, поява множинних вогнищевих тіней (від 2 до 10 мм), інфільтратів різних розмірів, у т.ч. великих поліциклічних, які місцями зливаються між собою. Інфільтративні зміни в легенях можуть рівномірно покривати всі легеневі поля або локалізуються переважно в середніх і нижніх легневих полях. Ці зміни є, як правило, двобічними, хоча можуть бути і однібічними. Збільшення лімфатичних вузлів середостіння спостерігається рідко (10–15%), зокрема в період загострення. Особливістю рентгенологічних змін є їх раптова поява (у час внутрішньоальвеолярної геморагії) і порівняно швидка (впродовж 3–5 днів) зворотна динаміка. У періоді ремісії за невеликої тривалості захворювання має місце тільки посилення інтерстиційного малюнку, який нагадує дрібну сітку. Під час повторних загострень розвивається інтерстиційний пневмофіброз до стадії «сотової легені». Комп'ютерна томографія дозволяє чітко візуалізувати інфільтративні зміни в легенях і виключити інші захворювання [6,7,13,21,26,28].

Цитологічне дослідження мокротиння, бронхіального аспірату під час бронхоскопії виявляє сидерофаги.

Гемограма: гіпохромна анемія, анізоцитоз, пойкилоцитоз, ретикуцитоз, еозинофілія. За приєднання бактеріальних ускладнень у легенях – лейкоцитоз, зрушення лейкоцитограми вліво, підвищена ШОЕ.

Біохімічні показники: підвищення вмісту непрямого білірубину в сироватці крові, зниження вмісту заліза, феритину, насичення трансферину залізом. Пряма реакція Кумбса є негативною, що заперечує автоімунний гемоліз [11,21].

За непереносимості коров'ячого молока і розвитку загострень захворювання під час прийому молочних продуктів необхідно визначати вміст IgG-антитіл до білків коров'ячого молока [21].

Мієлограма: посилений еритропоез.

Диференційна діагностика. Найчастіше необхідно виключати синдром Гудпащера, оскільки ці два патологічні процеси можуть бути фазами одного й того ж захворювання. Підтвердженням синдрому Гудпащера є поєднане ураження легень і нирок, виражені автоімунні порушення, прогресуючий перебіг захворювання на тлі глюкокортикостероїдної (ГКС) та імунносупресивної терапії. Надалі необхідно виключити також пневмонію, гематогенно дисемінований туберкульоз легень, гемохроматоз, системні захворювання сполучної тканини, вторинний гемосидероз внаслідок застою крові в легенях при серцевій недостатності [6,7,11,21].

Лікування. Основу лікування ідіопатичного гемосидерозу легень складають ГКС, які дають можливість знизити смертність хворих у гострий період. Призначається преднізолон у дозуванні 1 мг/кг маси тіла/добу впродовж одного місяця. Надалі (при умові регресії інфільтративних змін у легенях) доза преднізолону поступово знижується до підтримуючої (0,125 мг/кг маси тіла/добу). Відсутність ефекту від терапії преднізолоном упродовж двох місяців є показанням до проведення пульс-терапії метилпреднізолоном 500–1000 мг і циклофосфамідом до 1000 мг протягом 5-ти днів, надалі перехід на призначення цитостатиків, орально (циклофосфаміду 2 мг/кг маси тіла/добу або азатиоприну 2–3 мг/кг маси тіла/добу) впродовж 3–6 місяців. Оптимально поєднувати преднізолон і азатиоприн, які в короткі терміни приводять до регресу клінічних симптомів загострення та інфільтративних змін у легенях і більш тривалої ремісії. За нечастих загострень можна повністю відмінити імуносупресивну терапію в періоді ремісії. За безперервно рецидивного перебігу або частих загострень захворювання позитивний ефект зумовлює дискретний плазмаферез і

внутрішньовенне введення імуноглобуліну. Окрім цього, з позитивним ефектом паралельно використовують ендovasкулярні методи зупинки легеневої кровотечі [6,7,11,13,22,27,30]. Продовжують підтримуючу імуносупресивну терапію роками (постійно).

При синдромі Гейнера необхідно виключити з дієти молочні продукти.

Компоненти крові (еритроцитарна маса, відмиті, розморожені еритроцити) переливаються за життєвими показниками: при загрозі розвитку анемічної коми. За масивних легневих кровотеч коротким курсом призначаються препарати заліза під контролем показників метаболізму заліза та дисфералового тесту.

Прогноз залежить від тяжкості перебігу захворювання і початку адекватної імуносупресивної терапії. Остання дає можливість уповільнити прогресування патологічного процесу і розвиток незворотного фіброзу легень. Середня тривалість життя хворих складає 3–3,5 роки (від 3 міс. до 10 років). Використання імуносупресивної терапії зумовило 5-річне виживання хворих у 86% випадків [11].

Синдром Гудпащера — системне імунопатологічне захворювання з переважним ураженням судин легень і нирок. Захворювання зустрічається надзвичайно рідко. У літературі є окремі повідомлення про це складне для діагностики й лікування захворювання. Частіше (1:3) хворіють чоловіки молодого віку, середній вік хворих складає 26 років, хоча хворіють і діти, і люди похилого віку [6,11,13,18,21].

Етіологія захворювання, як і патогенез, на сьогоднішній час вивчені недостатньо. Існує припущення, що синдром Гудпащера виникає в результаті вірусної інфекції легень, яка викликає зміни стінок альвеол і попадання в циркуляторне русло антигенів базальної мембрани. У **патогенезі** захворювання провідне місце займають автоімунні механізми, зумовлені зривом толерантності імунної системи з утворенням антитіл до нормальних антигенів легеневої тканини й базальної мембрани нирок та утворення антитіл із перехресною реакцією між тканиною легень та нирок. Антитіла до базальної мембрани клубочків нирок зв'язуються з антигеном мембрани в присутності С3-компоненту комплексу з наступним розвитком запалення. Тригери автоімунних реакцій невідомі. У результаті автоімунних реакцій спочатку розвивається ураження легень у вигляді геморагічного альвеоліту, надалі в патологічний процес втягуються нирки, розвивається анемія. Гломе-

рулонефрит (ГН) маніфестує нефротичним синдромом із швидким прогресуванням ниркової недостатності. Також існує гіпотеза про генетичну детермінованість захворювання. Підтвердженням цьому є наявність у пацієнтів із синдромом Гудпащера антигенів гістосумісності HLA-DRW2 [8,10,15,16].

При класичному варіанті захворювання розвивається ураження мікроциркуляторного русла легень і нирок. Генералізований васкуліт зустрічається казуїстично рідко, як і артеріїти і флебіти легеневої артерії та легневих вен. Ще рідше вражається система бронхіальних артерій і вен. У легенях виявлено ознаки деструктивних та деструктивно-продуктивних венулів, артеріїтів та капіляритів із різним ступенем підвищення їх проникливості. В артеріолах і дрібних артеріях поступово розвиваються всі фази імунного запалення: мукоїдного набухання, фібриноїдного некрозу та інфільтративно-проліферативні клітинні реакції і склероз, які поширюються на всі шари стінки судин. У результаті цих процесів настає редукція судинного русла малого кола кровообігу. Капілярити виявлено переважно в міжальвеолярних перегородках. А тому синдром Гудпащера, за морфологічною картиною, є альвеолітом у вигляді інтерстиційного пневмоніту (у випадку переважання продуктивного капіляриту), а також геморагічної пневмонії з рясним діapedезним геморагічним ексудатом у альвеоли (за деструктивного капіляриту), а за деструктивно-продуктивних капіляритах геморагічна ексудація поєднується з інтерстиційною пневмонією. Надалі розвиваються гемосидероз і пневмофіброз різною мірою виражені [6,7,13,15,16,21,28].

Морфологічні зміни ураження нирок характеризуються ГН (мембранозно-проліферативним, проліферативним екстракапілярним ГН із півмісяцевими депозитами, склерозом і гіалінозом гломерул, фібриноїдним некрозом капілярів). Чиста форма екстракапілярного ексудативного ГН із заповненням порожнини капсули клубочків ексудатом різного виду спостерігається рідко. Інколи свіжий гломерулів поєднується при цьому захворюванні з формуванням або уже сформованим нефросклерозом.

В окремих пацієнтів зміни в нирках проявляються тільки вогнищевим проліферативно-мембранозним гломерулівом із поширенням імунного запалення тільки на частину судинних петель клубочків. Такий сегментарний вогнищевий ГН клінічно не проявляється або маніфестує мікросимптомами. Спостерігається він, як

правило, у хворих, що помирають від легеневої кровотечі в ранні терміни захворювання. Останнє вказує на те, що в окремих випадках синдрому Гудпащера розвитку тяжкого дифузного ГН передуює сегментарний вогнищевий гломерулїт [1].

Співвідношення тяжкості ураження легень і нирок у різних випадках синдрому Гудпащера є різними. В одних пацієнтів переважає легенева патологія, в інших — ниркова а у третіх — зміни в легенях і нирках виникають одночасно і є однаково тяжкими. Описані випадки, коли на тлі переважно легеневого процесу в фіналі захворювання розвивається швидко прогресуючий ГН. У таких пацієнтів складні зміни в легенях з проявами серцево-легеневої недостатності в термінальному періоді ускладнюються нирковою недостатністю [1].

Інші вісцерити при синдромі Гудпащера спостерігаються досить рідко і у випадках васкулїтів термінальних судин окремих артерїол, капїлярів, венул і не викликають помітних порушень структури та функції органу. У той же час патологічний процес може прийняти ознаки генералізованого геморагічного васкулїту з появою точкових і плямистих крововиливів на шкірі, слизових оболонках і серозних покриттях [9,11,21,26].

Клінічна картина характеризується рецидивними кровохарканнями або легеневиими кровотечами, залізодефіцитною анемією і ГН.

На тлі швидко прогресуючої загальної слабкості, втоми з'являються і наростають респіраторні симптоми. Сухий, надалі малопродуктивний нечастий кашель, кровохаркання і легенева кровотечі, задишка, болі в грудній клітці, прогресуюча дихальна та серцева недостатність за правощлунчковим типом. Шкіра та слизові бліді, надалі з'являються акроціаноз, ціаноз губ, слизових, сіро-землистий колір шкіри. Периферійні лімфовузли у більшості пацієнтів не збільшені. Однак може бути незначна їх гіперплазія, генералізована чи окремих груп. Фізикальні зміни в легенях є неоднозначними і залежать від морфологічного варіанту їх ураження та приєднання інфекційних ускладнень. Тому при інтерстиційному пневмонїтї перкуторний звук може не змінюватись, а при масивних інфільтратах в легенях спостерігається його укорочення. Аускультативно над легенями відповідно можуть бути різні типи дихання та катаральні симптоми у вигляді сухих і вологих хрипів різного калїбру. Рентгенологічно виявляються частіше великі інфільтрати в обох легенях, переважно в медіальних зонах та серединних легене-

вих полях. Також діагностуються множинні міліарні вогнища, як правило, у нижніх і середніх легеневиих полях. Під час легеневої кровотечі з'являються множинні затемнення, зумовлені внутрішньоальвеолярною геморагією [9,18,21,26,28,29]. Клінічна картина захворювання у більшості випадків манїфестує ураженням легень. За поступового розвитку захворювання спочатку з'являється непостійний сухий кашель, нестійкий субфебрилітет, задишка при фізичному навантаженні. Надалі приєднується астматичний компонент із відносно повільним наростанням симптомів дихальної й ниркової недостатності. Паралельно розвивається залізодефіцитна гіпохромна гіпорегенераторна анемія з вираженим анемічним синдромом та синдромом гіпосидерозу.

Результати лабораторних досліджень є мало інформативними. Постійним симптомом є залізодефіцитна анемія, зумовлена як легеневою кровотечею, так і надалі розвитком ниркової недостатності. Спостерігається підвищення вмісту CRP, рідше — прискорення ШОЕ. Виявляються гемосидерофаги у мокротинні й у шлунковому вмісті. Важливим діагностичним критерієм є виявлення антитїл до базальної мембрани клубочків нирок та результати біопсії нирок. У ранні терміни захворювання виявляється протеїнурія, у більшості випадків (70%) спостерігається азотемія [6,7,11,13,21].

Втягнення в патологічний процес судин мікроциркуляторного русла інших органів клінічно нічим не проявляється. В окремих випадках можна констатувати ураження міокарду, які зумовлені анемією, електролітним дисбалансом та іншими метаболічними розладами в результаті ниркової недостатності. Зрідка спостерігаються помірно збільшені периферійні лімфовузли, печінка й селезінка.

Урахування легеневої, ниркової симптоматики, результатів лабораторних і морфологічних досліджень дають можливість виявити три варіанти синдрому Гудпащера.

За першого варіанту клінічна картина характеризується рецидивним перебігом геморагічної пневмонїї у поєднанні з клініко-лабораторними критеріями ГН. Діагностика захворювання ґрунтується на поєднанні кровохаркання і легеневої кровотечі з сечовим синдромом ГН (гематурія, протеїнурія, циліндрурія). Набряки і артеріальна гіпертензія переважно є відсутніми. За захворювання швидко прогресує з розвитком ниркової, рідше легеневої недостатності. Рентгенологічно у таких пацієнтів виявляються, як

досить великі інфільтрати легеневої тканини, так і міліарні вогнища переважно у середніх і нижніх легеневиx полях. Залізодефіцитна анемія розвивається одночасно з появою легеневиx симптомів, швидко прогресує до тяжкого ступеня і є в всіх хворих. Пропорційно тривалості легеневиx кровотеч у крові знижується вміст заліза [7,11,13,18,21].

Другий варіант синдрому Гудпащера характеризується відносно повільним прогресуванням легеневиx змін і ураженням нирок. Виразність синдрому легеневиx уражень у різні періоди захворювання в кожного пацієнта варіюються. Загострення васкуліту кожного разу супроводжується посиленням кашлю (сухого чи малопродуктивного), періодичною появою прожилок крові у мокротинні, підвищенням температури тіла до субфебрильної та наростанням симптомів ДН [7,11,13,21].

В окремих випадках виникають напади задухи, інколи спостерігається артеріальна гіпертензія. За рентгенологічного дослідження легень на тлі дрібнопетлистого легеневого малюнку виявляються по всіх полях обох легень множинні вогнища ущільнення легеневої тканини, найбільше у середніх і нижніх легеневиx полях. Останні з найбільшою ймовірністю зумовлені гемосидерозом.

Ураження нирок за другого варіанта перебігу синдрому Гудпащера маніфестує в пізніші терміни захворювання у вигляді невеликої протеїнурії (0,33–0,99 г/л) і незначних змін сечового осаду (невелика лейкоцитурія, мікрогематурія). Однак можлива і повна клініко-лабораторна картина ГН з нирковою недостатністю.

Дуже рідко захворювання від початку до кінця перебігає з клінікою ГН, що дає підставу виділити третій варіант захворювання. Легенева патологія появляється в термінальній стадії захворювання, однак не завжди спостерігаються легеневі кровохаркання і кровотечі [1,2,9–12,26].

Лікування синдрому Гудпащера ґрунтується на сучасній концепції автоімунного розвитку захворювання. Тому з часу встановлення діагнозу пожиттєво проводиться терапія ГКС (40–60 мг преднізолону добова доза), цитостатиками (азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А) в дозі 2–3 мг/кг маси тіла (150–200 мг добова доза), паралельно пульс-терапія з метилпреднізолоном і циклофосфаном; позитивний ефект зумовлює дискретний плазмаферез і внутрішньовенне введення імуноглобуліну до отримання клінічного ефекту. При цьому дози преднізолону і цитостатиків поступово знижується

до підтримуючих. ГКС не призначаємо при розвитку уремії. У цьому випадку показаними є хронічний гемодіаліз, трансплантація нирок. Однак можливий рецидив ГН в аллотрансплантанті. Проводиться також посиндромна та симптоматична терапія [5,30].

Посиндромна терапія. Перш за все трансфузії відмитих, розморожених еритроцитів. Часті переливання компонентів крові призводять до посттрансфузійного перевантаження організму дитини залізом і розвитку важких ускладнень: гемосидерозу і гемохроматозу, з найтяжчим ураженням ендокринної системи, міокарду та печінки. Усе це сприяє більш важкому перебігу захворювання і зменшує тривалість життя пацієнтів. Нині єдиним методом лікування посттрансфузійного перевантаження організму залізом є хелаторна терапія: зв'язування заліза з утворенням нетоксичних сполук і елімінація останніх із організму. Зараз у світовій практиці використовують наступні хелатори заліза — дефероксамін, деферипрон, деферазирокс [12,20,23,24].

Дефероксамін вводиться підшкірно, внутрішньовенно 20–50 мг/кг маси тіла/добу крапельно за 8–12 год щоденно, протягом 5–7 днів. Деферипрон — 40–120 мг/кг маси тіла/добу всередину впродовж 3-х місяців. Деферазирокс є в двох лікарських формах: розчинні дисперговані таблетки (препарат розчиняють у яблучному або апельсиновому соці і приймають один раз на день натщесерце) і таблетки, покриті оболонкою, приймаються один раз в день; препарат приймають без попереднього розчинення натщесерце і з легкою їжею). Препарат використовують у дітей з другого року життя — 14 мг/кг маси тіла/добу з поступовим зниженням до 3,5–7 мг/кг маси тіла/добу. Однак обидві лікарські форми подразнюють слизову шлунково-кишкового тракту і викликають диспептичні явища [20,23–25,32].

Гемостатична терапія: транексамова кислота, одногрупна свіжозаморожена плазма, діцинон, кріопреципітат, новосевен, октаплекс. Ендоваскулярна зупинка легеневої кровотечі [5,22,30,31,33].

Ентеросорбенти, пробіотики.

Висновки

1. Лекція направлена на розширення та удосконалення знань практичних лікарів про рідкісні захворювання, які супроводжуються синдромом альвеолярної кровотечі — ідіопа-

тичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпащера у дітей.

2. Обидва захворювання мають тяжкий, швидко прогресуючий, фатальний перебіг. Діагностика ідіопатичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпащера базується в основному на клінічних симптомах.

3. Лікування ідіопатичного гемосидерозу легень і синдрому Гудпащера полягає в концепції автоімунного розвитку захворювання, що дозволяє в певній мірі полегшити їх перебіг.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Borodina LV. (2018). A case of late diagnosis of Goodpasture's syndrome with the leading syndrome of hematuria. *Journal of Young Scientist*. 1: 43–47. [Бородина ЛВ. (2018). Случай поздней диагностики синдрома Гудпасчера с ведущим синдромом гематурии. *Вестник молодого ученого*. 1: 43–47].
- Bush A, Cunningham S, de Blic J et al. (2015). European protocol for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 70(11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
- Chernyaev AL, Samsonova MV. (2005). Diffuse alveolar lesion: the etiology, pathogenesis, and pathological anatomy. *Pulmonology*. 4: 65–69. [Черняев АЛ, Самсонова МВ. (2005). Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. *Пульмонология*. 4: 65–69].
- Chernyakhovskaya NE, Korzheva IYu, Povalyaso AV et al. (2010). Etiopathogenesis of pulmonary hemorrhage. *Pulmonology*. 4: 106–109. [Черняховская НЕ, Коржева ИЮ, Повалясо АВ, Андреев ВГ. (2010). Этиопатогенез легочных кровотечений. *Пульмонология*. 4: 106–109].
- Chuchalin AG. (2010). Diffuse alveolar hemorrhage. *Pulmonology*. 3: 5–8. [Чучалин АГ. (2010). Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния. *Пульмонология*. 3: 5–8].
- Chuchalin AG. (2017). *Respiratory medicine: a guideline*. Moscow: Littera. 3: 464. [Чучалин АГ. (2017). *Респираторная медицина: руководство в 3 т.* Москва: Литтера. 3: 464].
- Chuchalin AG. (2018). *Pulmonology: a national guideline*. Moscow: GEOTAR-Media. 800. [Чучалин АГ. (2018). *Пульмонология. Национальное руководство*. Москва: ГЕОТАР-Медиа: 800].
- Collard HR, Schwarz MI. (2004). Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 25(3): 583–592. doi: 10.1016/j.ccm.2004.04.007.
- Dudov TR, Borodina LV, Yagoda AV. (2017). Goodpasture syndrome. *Journal of Young Scientist*. 4: 17–24. [Дудов ТР, Бородина ЛВ, Ягода АВ. (2017). Синдром Гудпасчера. *Вестник молодого ученого*. 4: 17–24].
- Fulmer JJ, Langston C, Dishop MK et al. (2005). Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with companion to other alveolar hemorrhage syndromes. *J Pediatr*. 146(3): 376–381. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.025.
- Gavrisyuk VK. (2016). *An essay on clinical pulmonology*. Kyiv. 336. [Гаврисюк ВК. (2016). *Очерки клинической пульмонологии*. Київ. 336].
- Hagag AA, Haman MA, Taha OA et al. (2015). Therapeutic efficacy of different iron chelators in Egyptian children with Beta Thalassemia with iron overload. *Infect Disord Drug Targets*. 15(2): 98–105. doi: 10.2174/1871526515666150724111721.
- Ilkovich MM. (2016). *Interstitial and orphan lung diseases*. Moscow: GEOTAR-Media. 560. [Илькович ММ. (2016). *Интерстициальные и орфаные заболевания легких*. Москва. ГЕОТАР-Медиа: 560].
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. (2003). Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. 101(11): 4632–4639. doi: 10.1182/blood-2002-09-2754.
- Jindal SK, Agarwal R. (2005). Autoimmunity and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 11(5): 438–446. doi: 10.1097/01-mcp.0000170522.71497.61.
- Martinez DPM, Sivasothy P. (2009). Vasculitis of the upper and lower airway. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 23(3): 403–417. doi: 10.1016/j.berh.2009.02.003.
- Mayaud C, Fartoukh M, Prigent H et al. (2005). Acute forms of diffuse interstitial hypoxemic pneumonia in immunocompetent patients. *Rev Pneumol Clin*. 61(2): 70–77. doi: 10.1016/s0761-8417(05)84792-3.
- Ovsyannikov DYU, Ilyinskaya AS, Akhvediani SD et al. (2015). Pulmonary-renal syndrome in children: clinical observation of granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) and Goodpasture syndrome. *Journal «Pediatria» Named after G.N. Speransky*. 94(4): 43–57. [Овсянников ДЮ, Ильницкая АС, Ахмедиани СД. (2015). Легочно-почечный синдром у детей: клинические наблюдения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и синдром Гудпасчера. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 94(4): 43–57].
- Phillip R, Lugmani R. (2008). Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 26(5 Suppl 51): 94–104.
- Porter JB, Evangeli M, El-Beshlawy A. (2011). Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *Int J Hematol*. 94(5): 453–460. doi: 10.1007/s12185-011-0927-3.
- Rozinova NN, Mizernitskiy YuL. (2015). *Orphan lung diseases in children*. Moscow: Publishing House «Medpraktika-M»: 240. [Розинова НН, Мизерницкий ЮЛ. (2015). *Орфаные заболевания легких у детей*. Москва. ИД «Медпрактика-М»: 240].
- Severgin VE, Shipulin PP, Agrakhari A. (2015). Possibilities of endovascular hemostasis in treatment of pulmonary hemorrhage. *Clinical Surgery*. 6: 46–48. [Севергин ВЕ, Шипулин ПП, Аграхари А. (2015). Возможности применения эндovasкулярного гемостаза при лечении легочного кровотечения. *Клінічна хірургія*. 6: 46–48].
- Shah NR. (2017). Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. *Drugs Context*. 6: 212–502. doi: 10.7573/dic.212502.
- Smetanina NS. (2019). Patients' satisfaction with dosage formulation and chelation therapy effectiveness. *Journal «Pediatria» Named after G.N. Speransky*. 98(4): 217–220. [Сметанина НС. (2019). Удовлетворенность пациентов лекарственной формой и эффективность хелаторной терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 98(4): 217–220].
- Taher AT, Origa R, Perrotta S et al. (2017). New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol*. 92(5): 420–428. doi: 10.1002/ajh.24668.
- Tsymbalista OL. (2019). *Pediatric pulmonology*. Kyiv: All-Ukrainian Specialized Publishing House «Medicine». 600. [Цимбаліста ОЛ. (2019). *Дітяча пульмонологія*. Київ. ВСВ Медицина: 600].
- Tsymbalista OL, Melnyk TM, Velychkovych RS. (2008). Goodpasture syndrome: current views on the pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment (a case report). *Sovremennaya Pediatriya*. 1: 173–176. [Цимбаліста ОЛ, Мельник ТМ, Величкович РС. (2008). Синдром Гудпасчера: сучасні погляди на патогенез, клініка, діагностика та лікування (випадак з клінічної практики). *Современная педиатрия*. 1: 173–176].
- Vladimirova EB, Shmelev EI, Stepanyan IE et al. (2018). Interstitial lung disease: search for the cause (a clinical case). *Pulmonology*. 28(4): 490–495. [Владимирова ЕБ, Шмелев ЕИ, Степанян ИЭ и др. (2018). Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 28(4): 490–495]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-490-495.
- Voronzhnev IO. (2014). Fluoroscopic image of pulmonary hemorrhage in young children with perinatal injuries. *Problems of Interrupted Medical Training and Science*. 4: 27–31. [Вороньжев Ю. (2014). Особливості рентгеноскопічної картини крововиливів у легені в дітей раннього віку з перинатальними ураженнями. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 4: 27–31].
- Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ et al. (2006). Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic trans-

- plant recipients treated with aminocaproic acid. *Biol Blood Marrow Transplant.* 12(9): 949–953. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.05.012.
31. Yakovlev VN, Khayrutdinov ER, Arablinskiy AV et al. (2015). Current opportunities of endovascular diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage. *Pulmonology.* 25(2): 217–223. [Яковлев ВН, Хайрутдинов ЕР, Араблинский АВ, Алексеев ВГ. (2015). Современные возможности эндоваскулярных методов в диагностике и лечении легочных кровотечений. *Пульмонология.* 25(2): 217–233]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-217-223>.
32. Yassin MA, Soliman AT, de Sanctis V. (2018). Jadenu® Substituting Exjade® in Iron Overloaded β -Thalassemia Major (BTM) Patients: A Preliminary Report of the Effects on the Tolerability, Serum Ferritin Level, Liver Iron Concentration and Biochemical Profiles. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 10(1): e2018064. doi: 10.4084/MJHID.2018.064.
33. Yoon W, Kim JK, Kim H et al. (2002). Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics.* 22(6): 1395–1409. doi: 10.1148/rg.226015180.

Відомості про авторів:

Цимбаліста Ольга Леонтівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; роб. тел. (067) 789-40-59. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів). Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Для інших статей реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

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

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

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

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

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

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

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада, робоча адреса, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID. Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

УДК 37.018.43+614.46

І.С. Лісецька

Дистанційна форма навчання студентів-медиків ЯК ВИКЛИК СЬОГОДЕННЯ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 81-86. doi 10.15574/SP.2020.111.81

For citation: Lisetska IS. (2020). Distance form of learning medical students as a challenge of today. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(111): 81-86. doi 10.15574/SP.2020.111.81

Промайнув рік, як людство вперше стикнулася з раніше не відомою хворобою — COVID-19, що внесла певні корективи в усталені механізми життя. Ці зміни стосуються і сфери освіти, у тому числі медичної. У зв'язку з карантинном, який запровадили в Україні для запобігання поширенню COVID-19, закрили заклади освіти, а студентів перевели на дистанційне навчання. Організувати якісне онлайн-навчання за короткий проміжок часу, заряджати мотивацією до навчання і бути готовим до технологічних проблем — ось не повний перелік проблем, що постали перед викладачами. Однак сьогоднішня можна назвати ерою інформатики, телекомунікацій та глобальної діджиталізації. Стрімкий злет інтеграції інформаційно-комунікаційних технологій, онлайн-інструментів у життя суспільства останніми десятиріччями став підготовкою для вирішення завдань та проблем. Дистанційна форма навчання має переваги та недоліки. Крім того, існує декілька організаційно-методичних та організаційно технічних моделей дистанційного навчання. Практичні заняття з дитячої терапевтичної стоматології проводяться в форматі онлайн-конференції в програмі *Microsoft Teams* (попередньо створюються Класи для кожної підгрупи та події в програмі — в календарі відповідно до розкладу, запрошуються студенти). *Microsoft Teams* — центр для командної роботи в *Office 365*, який є більш спрощеним варіантом систем управління навчанням, проте дає змогу навчальній групі комунікувати та обмінюватися файлами. Програма зручна, оскільки об'єднує все в спільному робочому середовищі, яке містить чат для обговорень, файлообмінник та корпоративні програми. Студенти проходять за кожною темою тестування в системі відповідно до календарно-тематичному плану, отримують результат, який викладач конвертує в бали, за критеріями оцінювання. Під час онлайн-заняття викладач опитує тему, корегує відповідь, пояснює моменти, що були незрозумілі, використовуючи попередньо завантажені матеріали — презентації, відео, фото, рентгенограми та ортопантомограми, що допомагає засвоїти матеріал. Для майбутніх лікарів-стоматологів надзвичайно важливими є практична підготовка, робота з реальними пацієнтами, відпрацювання мануальних та комунікативних навичок, тому під час дистанційного викладання дитячої терапевтичної стоматології вирішуються ситуаційні задачі та розбираються алгоритми виконання практичних навичок, з метою максимального наближення студентів до практики. Дистанційне навчання — це цілеспрямований процес взаємодії викладача та студента, що ґрунтується на використанні сучасних інформаційних і телекомунікаційних технологій, які дають змогу проводити навчання на відстані, що актуально в умовах пандемії COVID-19.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дистанційна форма навчання, медична освіта, викладач, студент, пандемія COVID-19.

Distance form of learning medical students as a challenge of today

I.S. Lisetska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

A year has passed since humanity first encountered a previously unknown disease — COVID-19, which changed and made adjustments to the established mechanisms of human life. These changes also apply to the field of education, including medical education. Due to the quarantine imposed in Ukraine to prevent the spread of COVID-19, educational institutions were closed and students were transferred to distance learning. Organize quality online learning in a short period of time, charge motivation to learn and be prepared for technological problems — this is not a complete list of problems faced by teachers. However, the present can be called the era of computer science, telecommunications and global digitalization. The rapid rise of the integration of information and communication technologies, online tools in society in recent decades has become a preparation for solving problems and problems. Distance learning has advantages and disadvantages. In addition, there are several organizational and methodological and organizational and technical models of distance learning. Practical classes on pediatric therapeutic dentistry are held in the format of an online conference in the Microsoft Teams program (Pre-created Classes for each subgroup and events in the program — in the calendar according to the schedule, students are invited). Microsoft Teams is a teamroom for Office 365, which is a simplified version of learning management systems, but allows the learning team to communicate and share files. The program is convenient because it combines everything in a common work environment, which includes chat for discussion, file sharing and corporate programs. Students take each test topic in the system according to the calendar-thematic plan, get the result, which the teacher converts into points, according to the evaluation criteria. During the online lesson, the teacher interviews the topic, corrects the answer, explains the points that were unclear, using pre-loaded materials — presentations, videos, photos, radiographs and orthopantomograms, which helps to master the material. For future dentists, practical training, work with real patients, practice of manual and communication skills are extremely important, so during the remote teaching of pediatric therapeutic dentistry, situational problems are solved and algorithms of practical skills are analyzed in order to bring students closer to practice. Distance learning is a purposeful process of interaction between teacher and student, based on the use of modern information and telecommunications technologies that allow distance learning, which is relevant in a pandemic COVID-19.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: distance learning, medical education, teacher, student, COVID-19 pandemic.

Дистанционная форма обучения студентов-медиков как вызов современности

И.С. Лисецкая

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Прошел год, как человечество впервые столкнулось с ранее неизвестной болезнью — COVID-19, которая внесла коррективы в устоявшиеся механизмы жизни. Эти изменения касаются и сферы образования, в том числе медицинской. В связи с карантинном, который ввели в Украине для предотвращения распространения COVID-19, закрыли учебные заведения, а студентов перевели на дистанционное обучение. Организовать качественное онлайн-

обучение за короткий промежуток времени, заряжать мотивацией к обучению и быть готовым к технологическим проблемам — вот не полный перечень проблем, которые предстали перед преподавателями. Однако сегодняшнее время можно назвать эрой информатики, телекоммуникаций и глобальной диджитализации. Стремительный взлет интеграции информационно-коммуникационных технологий, онлайн-инструментов в жизни общества в последние десятилетия стал подготовкой для решения задач и проблем. Дистанционная форма обучения имеет свои преимущества и недостатки. Кроме того, существует несколько организационно-методических и организационно-технических моделей дистанционного обучения. Практические занятия по детской терапевтической стоматологии проводятся в формате онлайн-конференции в программе *Microsoft Teams* (предварительно создаются классы для каждой подгруппы и события в программе — в календаре соответствии расписания, приглашаются студенты). *Microsoft Teams* — центр для командной работы в *Office 365*, который является более упрощенным вариантом систем управления обучением, однако позволяет учебной группе коммуницировать и обмениваться файлами. Программа удобна, так как объединяет все в общей рабочей среде, содержащей чат для обсуждений, файлообменник и корпоративные программы. Студенты проходят по каждой теме тестирование в системе в соответствии календарно-тематическому плану, получают результат, преподаватель конвертирует в баллы, согласно критериям оценивания. Во время онлайн-занятия преподаватель опрашивает тему, корректирует ответ, объясняет моменты, которые были непонятны, используя предварительно загружены материалы — презентации, видео, фото, рентгенограммы и ортопантомограммы, что помогает усвоить материал. Для будущих стоматологов чрезвычайно важны практическая подготовка, работа с реальными пациентами, отработка мануальных и коммуникативных навыков, поэтому во время дистанционного преподавания детской терапевтической стоматологии решаются ситуационные задачи и разбираются алгоритмы выполнения практических навыков, с целью максимального приближения студентов к практике. Дистанционное обучение — это целенаправленный процесс взаимодействия преподавателя и студента, основанный на использовании современных информационных и телекоммуникационных технологий, позволяющих осуществлять обучение на расстоянии, что актуально в условиях пандемии COVID-19.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дистанционная форма обучения, медицинское образование, преподаватель, студент, пандемия COVID-19.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології «Сучасні підходи до збереження стоматологічного здоров'я у населення Прикарпаття», номер держреєстрації 0115U001535 (2014–2020 рр.).

Вступ

Населення світу рік тому стикнулося з новим небезпечним ворогом, раніше не відомим людству вірусом SARS-CoV-2, який назавжди змінив та продовжує вносити корективи в усі без винятку усталені механізми життя людства, весь світ активно шукає альтернативні шляхи для економічного та соціального життя. Ці зміни стосуються і сфери освіти, у тому числі медичної. Пандемія коронавірусу COVID-19 та карантинні обмеження змусили майже всі країни переглянути освітні стратегії навчання. Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 16.03.2020 № 406 «Про організаційні заходи для запобігання поширенню коронавірусу COVID-19» та офіційного листа «1/9-176 від 25 березня 2020 року «Щодо особливостей організації освітнього процесу під час карантину» заклади освіти зобов'язані функціонувати дистанційно. Усі заклади освіти, у тому числі Івано-Франківський національний медичний університет (ІФНМУ), змушені були швидко, практично за один день, зреагувати на нові реалії, загрозу що несе пандемія та перевести викладання дисциплін у дистанційний режим, причому було і залишається важливим, щоб освітній процес тривав та був якісним і безпечним [7,12]. У сучасному глобальному поступі світу загалом й українського соціуму зокрема

мережа Інтернет певною мірою трансформувалася на освітній простір, відкриваючи студентству великі можливості доступу до інформаційних ресурсів та продуктивної співпраці. Однак дистанційна форма навчання — це в жодному разі не спосіб підміни педагога комп'ютерною програмою, а модус взаємодіяння студентів/слухачів із викладачем на ґрунті інформаційно-комунікаційних технологій. Дистанційна форма навчання не є новим навчальним явищем, проте в сучасному розумінні сформувалося порівняно нещодавно, процес формування продовжується, орієнтуючись на передовий методичний досвід, акумульований різними освітніми інституціями світового простору, на застосування новітніх і оперативних педагогічних технологій, що окликаються на запити сучасної освіти та соціуму в цілому [6,9].

XXI століття називають ерою інформатики та телекомунікацій, ерою спілкування, трансферу інформації та знань. Панування мережі Інтернет у світі, зростання його інформаційних і комунікаційних можливостей сприяють розвитку дистанційної форми навчання швидкими темпами [4]. Однак впровадження дистанційної форми навчання в освітній процес потребують ретельнішого відпрацювання методик засвоєння знань, аналізу пріоритетів факторів, модернізації технології та врахування інших факторів, що впливають на ефективність роботи викладачів і засвоєння знань студентами в дистанційному середовищі.

Мета роботи — проаналізувати особливості дистанційного навчання та розглянути особливості організації навчального процесу на кафедрі дитячої стоматології під час дистанційного навчання.

Характерною рисою останніх років є стрімкий розвиток сучасних вебтехнологій, глобальних інформаційних мереж, що сприяє виникненню нових підходів у викладанні у вищій школі, тому дистанційне навчання сьогодні не є новим навчальним явищем. Дистанційна форма навчання — не нове навчальне явище, однак є перспективною сферою розвитку освіти в умовах панування цифрових технологій, що забезпечили сучасну трансформацію класичних методів навчання. Така форма навчання дає змогу в разі потреби забезпечити неперервність освітнього процесу за надзвичайних обставин, які об'єктивно унеможливають відвідування закладів освіти, завдяки використанню електронних підручників і часописів, мультимедійних презентацій, новітніх комп'ютерних програм контролю за поточним або кінцевим рівнем знань студентів. Багато спеціалістів зі стратегічних проблем освіти дистанційну форму навчання називають «освітньою системою XXI сторіччя», і сьогодні на неї зроблено велику ставку. Дистанційна форма навчання відкриває можливості побудування різнопрофільних систем безперервного самонавчання та обміну інформацією для широкого кола користувачів, незважаючи на часові та просторові пояси, вік та соціальний статус, може адекватно реалізувати одну з потреб людини — право на освіту й отримання інформації [3,12].

Однак важливою умовою такої форми навчання є усвідомлення того, що це не просто заняття через Інтернет, не просто відпочинок удома, але й час здобування знань у домашніх умовах, це виклик не лише для студентів, але й для викладачів, час напруженої роботи для всіх учасників освітнього процесу, з чималим компонентом творчості в пошуку нових підходів і методів оволодіння спеціальністю. Організувати якісне онлайн-навчання за короткий проміжок часу, вміти користуватися електронними ресурсами, бути готовим до технологічних проблем, організувати певним спеціальним чином самостійну роботу студентів, забезпечити можливість її об'єктивного оцінювання, заряджати мотивацією до навчання — ось не повний перелік проблем, з яким стикнулися викладачі. Крім того, більшість із них не мали досвіду використання онлайн-інструментів, навичок дистанційного спілкування зі студентами, відповідного методичного й технічного забезпечення віддаленого викладання своїх курсів, адже пара в Інтернеті відрізняється від пари в аудиторії. Однак стрімкий злет інтегра-

ції інформаційно-комунікаційних технологій, онлайн-інструментів у життя суспільства останніми десятиріччями став підготовкою для вирішення завдань і проблем, що постали сьогодні [1,2].

Існує декілька організаційно-методичних моделей дистанційного навчання [4].

Навчання за типом екстернату: навчання, орієнтоване на екзаменаційні вимоги вищих навчальних закладів, призначене для студентів, які з певних причин не можуть відвідувати стаціонарні навчальні заклади.

Навчання на базі одного університету: ціла система навчання для студентів, які навчаються не стаціонарно (*oncampus*), а на відстані, заочно або дистанційно, тобто на основі нових інформаційних технологій, включаючи комп'ютерні телекомунікації (*offcampus*).

Співробітництво декількох навчальних закладів: таке співробітництво в підготовці програм заочного дистанційного навчання дає змогу зробити їх професійно якіснішими і менш дорогими.

Автономні освітні установи, спеціально створені для цілей дистанційної освіти. Самою великою подібною установою є Відкритий університет (The Open University) у Лондоні, на базі якого останніми роками проходить дистанційне навчання велика кількість студентів не тільки з Великої Британії, але з багатьох країн світу.

Автономні навчальні системи: навчання в рамках подібних систем ведеться цілком за допомогою телебачення або радіопрограм, а також додаткових друкованих посібників.

Неформальне, інтегроване дистанційне навчання на основі мультимедійних програм: такі програми орієнтовані на навчання дорослої аудиторії, тих людей, які з певних причин не змогли закінчити школу і отримати середню освіту.

Крім того, можна виділити такі особливості дистанційної форми навчання [5,8]:

1. Гнучкість — слухачі, які навчаються за дистанційною формою навчання зазвичай не відвідують регулярних занять, а працюють у зручний для себе час у зручному місці та зручному темпі; кожен може вчитися стільки, скільки йому особисто необхідно для засвоєння.

2. Модульність — кожна окрема дисципліна або ряд дисциплін, які засвоєні слухачами, створюють цілісне уявлення про визначену предметну галузь; це дає змогу з переліку незалежних навчальних дисциплін формувати

навчальний план, який відповідає індивідуальним або навчальним потребам.

3. Паралельність — навчання може здійснюватися у процесі поєднання основної професійної діяльності з навчанням або одночасне навчання у двох навчальних закладах.

4. Віддаленість — відстань від місцеперебування того, хто навчається, до навчального закладу не є перешкодою для ефективного освітнього процесу.

5. Асинхронність — у процесі навчання і той, хто навчає, і той, хто навчається, можуть реалізувати технологію навчання й учіння незалежно в часі, тобто по-зручному для кожного розкладу і в зручному темпі.

6. Масовість — кількість учасників дистанційної форми навчання не є критичним параметром; вони мають доступ до багатьох джерел навчальної інформації, а також можуть спілкуватися один з одним і з викладачем через засоби зв'язку або інші засоби інформаційних технологій.

7. Рентабельність — під цією особливістю розуміється економічна ефективність дистанційного навчання [5,8].

Під час дистанційного навчання використовуються такі основні елементи: дистанційні курси, вебсторінки й сайти, електронна пошта, форуми й блоги, чат і *ICQ*, теле- і відеоконференції, віртуальні навчальні кімнати тощо.

Серед переваг дистанційної форми навчання можна відзначити такі [10,11]:

1. Можливість навчатися в будь-який час: хоч існує затверджений календарно-тематичний план навчання, однак студент самостійно вирішує, скільки часу йому приділяти на вивчення матеріалу.

2. Можливість навчатися в будь-якому місці: студенти можуть вчитися, не виходячи з дому або офісу, перебуваючи в будь-якій точці планети. Щоб приступити до навчання, необхідний лише комп'ютер із доступом до Інтернету.

3. Можливість навчатися на декількох курсах або в декількох навчальних закладах водночас, крім того, можливість паралельно працювати.

4. Можливість навчатися у своєму темпі: студент завжди може повернутися до вивчення складніших питань, кілька разів подивитися відеолекції, перечитати переписку з викладачем, а вже відомі йому теми може пропустити.

5. Доступність навчальних матеріалів: студент має вільний доступ до необхідних навчальних матеріалів.

6. Мобільність: зв'язок із викладачами здійснюється різними способами — як онлайн, так і офлайн.

7. Навчання в спокійній обстановці: студент перебуває в комфортних домашніх умовах, що значно знижує стрес.

8. Індивідуальний підхід: ефективне використання дистанційних технологій для організації індивідуального підходу.

9. Дистанційна освіта дешевша: студенту не доводиться оплачувати дорогу, проживання, а у випадку із зарубіжними вузами не потрібно витратитися на візу і закордонний паспорт.

10. В умовах пандемії коронавірусу COVID-19 дистанційна форма навчання унеможливує ризик інфікування вірусом SARS-CoV-2 під час навчання.

Водночас дистанційна форма навчання має ряд недоліків:

1. Потребує сильної мотивації: оскільки вагому частку навчального матеріалу студент опановує самостійно, а це потребує достатньої сили волі, відповідальності та самоконтролю. Дистанційна форма навчання підходить для високомотивованих студентів.

2. Неможливість відпрацювання практичних навичок і вмій: це один з основних недоліків медичної освіти. Навіть найсучасніші комп'ютерні тренажери не замінять фізичного відпрацювання навичок на фантомах.

3. Проблематичність розвитку комунікабельності: така форма навчання не підходить для розвитку комунікабельності, впевненості, навичок роботи в команді, що стосується медицини — комунікація з пацієнтами та родичами.

4. Проблеми технічного характеру: зі зв'язком, з Інтернетом, із технікою, що може виникнути як у студента, так і у викладача.

5. Проблема доброчесності та ідентифікації, що може виникнути під час тестування та відповідей.

Івано-Франківський національний медичний університет користується сайтом «Хмарні сервіси Office 365», до якого мають доступ усі викладачі та студенти вузу. Для збереження якості освіти та швидкого переходу на дистанційну форму навчання на початку карантину адміністрація та відділ інформаційно-аналітичного забезпечення ІФНМУ провели онлайн-вебінар для викладачів щодо використання додатка *Teams*. Практичні заняття та лекції з дитячої терапевтичної стоматології проводяться у форматі онлайн-конференції в програмі *Microsoft Teams* (попередньо ство-

рюються команди з типом «Клас», які відповідають академічним групам студентів, та події в програмі — в календарі відповідно до календарно-тематичного плану, запрошуються студенти). *Microsoft Teams* — центр для командної роботи в *Office 365*, який є більш спрощеним варіантом систем управління навчанням, проте дає змогу навчальній групі комунікувати та обмінюватися файлами. Програма зручна, оскільки об'єднує все в спільному робочому середовищі, яке містить чат для обговорень, файлообмінник і корпоративні програми. Студенти проходять за кожною темою заняття тестові завдання в системі, попередньо розміщені на pmk.ifnmu.edu.ua або tests.if.ua. Відділ інформаційно-аналітичного забезпечення ІФНМУ розробив Інструкцію зі збору даних оцінювання студентів. Результат тестування викладач конвертує в бали, за критеріями оцінювання. Розгляд теоретичних питань організовано за допомогою відеозв'язку. Під час онлайн-заняття викладач опитує тему, корегує відповідь, пояснює моменти, що були незрозумілі, використовуючи попередньо завантажені матеріали — презентації, відео, фото, рентгенограми та ортопантомограми, що допомагає засвоїти матеріал.

Для майбутніх лікарів-стоматологів надзвичайно важливими є оволодіння практичними навичками, робота з реальними пацієнтами, відпрацювання мануальних і комунікативних навичок. Дистанційне навчання не може забезпечити повною мірою засвоєння саме практичного аспекту дисципліни. Тому під час дистанційного викладання дитячої терапевтичної стоматології вирішуються ситуаційні задачі та алгоритми виконання практичних навичок з метою максимального наближення студентів до практики. Викладач створює мультимедійну презентацію, яка складається із задач, до кожної задачі — три-чотири запитання. Виводиться на екран одна задача для кожного студента, який має три-чотири хвилини для вирішення задачі. Оцінка за заняття виставляється за вирішення тестових завдань, відповідей на запитання викладача, за вирішення ситуаційних задач і теоретичне засвоєння практичних навичок.

Взаємодія студентів і викладача в системі дистанційного навчання відбувається обміном

повідомлень у чаті *Teams*. У зв'язку з цим новою функцією викладача є пошук діалогових комунікацій, що підвищує мотивацію навчання і сприяє розвитку пізнавальних інтересів студентів із навчальної дисципліни. Час дистанційного навчання дає змогу кожному викладачеві індивідуально розробити подачу матеріалу з дисципліни, постійно розвиватися та вдосконалювати власну педагогічну майстерність. Крім того, дистанційне навчання дає можливість студентам вчитися, перебуваючи в будь-якому місці, оскільки комунікація викладача і студента забезпечується виключно у віртуальному просторі, навчання стає можливим з будь-якого зручного місця. Дистанційне навчання також дає студентам змогу доступу до нетрадиційних джерел інформації, підвищує ефективність самостійної роботи, дозволяє знаходити зовсім інші можливості для творчості та опанування професійних навичок.

Крім того, широкий доступ студентів до освітніх ресурсів, не обмежені часом та відстанню можливості працювати з електронними варіантами програмно-методичного забезпечення з дисципліни формують відповідний рівень діалогу «викладач—студент». Тому новою функцією викладача є пошук діалогових комунікацій, що підвищують мотивацію навчання, сприяють розвитку пізнавальних інтересів студентів із навчальної дисципліни [1].

Висновки

Дистанційне навчання — це цілеспрямований процес взаємодії викладача та студента-стоматолога, що ґрунтується на використанні сучасних інформаційних і телекомунікаційних технологій, які дають змогу успішно проводити навчання на відстані, що актуально в умовах пандемії COVID-19. Тому дуже актуальною залишається необхідність ефективної організації дистанційного навчання, набуття нових навичок і вмінь у побудові онлайн-навчання. Система дистанційної освіти може і повинна посісти чільне місце в системі освіти, оскільки за умови грамотної організації такого навчання можна забезпечити якісну освіту, що відповідає вимогам сучасного суспільства сьогодні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Burmas NO, Boyko LA. (2019). System of distance learning at the Department of General Chemistry. *Medical education*. 2: 15–18. [Бурмас НІ, Бойко ЛА. (2019). Система дистанційної форми навчання на кафедрі загальної хімії. *Медична освіта*. 2: 15–18].
- Galiy LV, Shulga LI, Yakushchenko VA, Nartov PV, Buryan KO, Bagan SO. (2019). Introduction of distance learning in the system of postgraduate education: problematic issues of today. *Problems of continuing medical education and science*. 3 (35): 14–20. [Галій ЛВ, Шульга ЛІ, Якущенко ВА, Нартів ПВ, Бур'ян КО, Баган СО. (2019). Впровадження дистанційної форми навчання в систему післядипломної освіти: проблемні питання сьогодення. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 3 (35): 14–20].
- Goncharova NG, Kirsanova OV, Svetlitsky AO. (2014). Implementation of distance learning models in higher medical educational institutions. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 1 (14): 93–96. [Гончарова НГ, Кірсанова ОВ, Светлицький АО. (2014). Реалізація моделей дистанційного навчання у вищих медичних навчальних закладах. *Актуальні вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 1 (14): 93–96].
- Korbut OG. (2013). Distance learning: models, technologies, prospects. *Naukovo-praktychna konferentsiia «Novitni osvitni tekhnologii»*. Kyiv, 2013 Kyiv: Natsionalnyi tekhnichnyi universytet Ukrainy «Kyivskiy politekhnichnyi instytut imeni Ihoria Sikorskoho». [Корбут ОГ. (2013). Дистанційне навчання: моделі, технології, перспективи. *Науково-практична конференція «Новітні освітні технології»*, м. Київ, 2013. Київ: Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»]. URL: <http://confesp.fl.kpi.ua/ru/node/1123>.
- Kovalchuk ZYA. (2012). Distance learning system in educational institutions of different types as a component of optimization of pedagogical interaction. *Actual problems of sociology, psychology, pedagogy*. 4 (17): 183–188. [Ковальчук ЗЯ. (2012). Дистанційна система навчання в освітніх закладах різного типу як складова оптимізації педагогічної взаємодії. *Актуальні проблеми соціології, психології, педагогіки*. 4 (17): 183–188].
- Kucherenko N. (2018). Distance learning as a challenge of modern university education: philosophical and legal dimension. *Bulletin of the National University «Lviv Polytechnic». Legal sciences*. 20: 34–40. [Кучеренко Н. (2018). Дистанційне навчання як виклик сучасної університетської освіти: філософсько-правовий вимір. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. Юридичні науки. 20: 34–40].
- Kushch OG, Omelyanchik VM, Bessarab GI. (2017). Distance learning in the system of medical education (the first experience of the Department of Normal Physiology of ZSMU). *Medical education*. 4: 85–89. [Кушч ОГ, Омелянчик ВМ, Бессараб ГІ. (2017). Дистанційне навчання в системі медичної освіти (перший досвід кафедри нормальної фізіології ЗДМУ). *Медична освіта*. 4: 85–89].
- Machynska NO, Nagirnyak ME. (2009). Distance learning is the latest technology for training specialists in higher education. *Information and telecommunication technologies in modern education: experience, problems, prospects: Collection of sciences*. For ed MM Kozynara, NG Nychkalo. Lviv: LSU VJD. 1: 270. [Мачинська НІ, Нагірняк МЯ. (2009). Дистанційне навчання — новітня технологія підготовки фахівців у вищому навчальному закладі. *Інформаційно-телекомунікаційні технології в сучасній освіті: досвід, проблеми, перспективи: Збірник наук*. За ред ММ Козяра, НГ Ничкало. Львів: ЛДУ БЖД. 1: 270].
- Ministry of Education and Science of Ukraine. (2000). The concept of development of distance education in Ukraine of the 2020. *Resolution of MES of Ukraine on December 20, 2000*. [Міністерство освіти і науки України. (2020). Концепція розвитку дистанційної освіти в Україні 2020 року. *Постанова МОН України від 20 грудня 2000 року*]. URL: <http://www.osvita.org.ua/distance/pravo/00.html>.
- Mironov YuB. (2020). Advantages and disadvantages of distance learning. [Міронов ЮБ. (2020). Переваги та недоліки дистанційного навчання]. URL: https://kerivnyk.info/perevahy-ta-nedoliky-dystantsijnoho-navchannya-fbclidlwAR1jhqr0ra4C8QOLKpnen_nZavaSTXQbsWHnDycw114s3UbcQIX3ms2IA.
- Skrypnyk LM. (2012). Distance medical education: modern realities and problems. *Archive of clinical medicine*. 2 (18): 116–118. [Скрипник ЛМ. (2012). Дистанційна медична освіта: сучасні реалії та проблеми. *Архів клінічної медицини*. 2 (18): 116–118].
- Virstyuk NG, Orynchak MA, Chovganyuk OS et al. (2020). Distance learning in the discipline of internal medicine for medical students in a pandemic COVID-19. *Topical issues of improving the quality of the educational process: materials of the scientific-methodical conference with international participation, Ivano-Frankivsk, September 18, 2020*. Ivano-Frankivsk: Ivano-Frankivsk National Medical University: 6. [Вірстюк НГ, Оринчак МА, Човганюк ОС та ін. (2020). Дистанційне навчання з дисципліни внутрішня медицина для студентів-медиків в умовах пандемії COVID-19. *Актуальні питання підвищення якості освітнього процесу: матеріали науково-методичної конференції з міжнародною участю*, м. Івано-Франківськ, 18 вересня 2020 року. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет: 6].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна – к. мед. н., асистент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2020 р., прийнята до друку 07.11.2020 р.

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

Оцінка тяжкості стану в педіатрії

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Адаменко Ольга Сергіївна	лікар-анестезіолог дитячий, завідувач відділення невідкладної допомоги ТОВ «МЦ «Добробут-Невідкладна допомога».
Захаров Олександр Ростиславович	завідувач дитячого стаціонару та поліклініки ВСП №5 «Софія», лікар-анестезіолог дитячий ТОВ «МЦ «Добробут-Невідкладна допомога».
Іць Віталій Володимирович	лікар-анестезіолог дитячий ТОВ «МЦ «Добробут-Невідкладна допомога».
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут».
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.

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 2022 рік

Список скорочень

КН – клінічна настанова

SAMPLE – акронім (Signs and Symptoms – симптоми і ознаки, Allergies – алергічні реакції, Medications – медикаменти, Past **medical history** – історія хвороби, Last meal – останнє вживання їжі, Events – події, які передували)

ABCDE – акронім (A (Airway) – прохідність дихальних шляхів, B (Breathing) – дихання, C (Circulation) – кровообіг, D (Disability) – неврологічне обстеження, глікемічний профіль, E (Exposure) – повний огляд роздягнутого пацієнта)

CABDE – акронім (C (Circulation) – кровообіг, A (Airway) – прохідність дихальних шляхів, B (Breathing) – дихання, D (Disability) – неврологічне обстеження, глікемічний профіль, E (Exposure) – повний огляд роздягнутого пацієнта)

ЧДР – частота дихальних рухів

АТ – артеріальний тиск

мм рт. ст. – міліметрів ртутного стовпчика

AVPU – акронім (Alert – в ясній свідомості, Voice – реагує на голос, Painful – реагує на біль, Unresponsive – без свідомості)

V/Q – співвідношення вентиляція/перфузія легень

PERRL – акронім (Pupils Equal Round Reactive to Light – зіниці однакові круглі реагують на світло)

GCS – шкала кома Глазго

FLACC – акронім (F (Face) – обличчя, L (Legs) – ноги, A (Activity) – активність, Cry – крик, Consolability Scale – здатність до заспокоєння)

ВАШ – візуально-аналогова шкала

СЛР – серцево-легенева реанімація

к.мед.н. – кандидат медичних наук

ст.н.с. – старший науковий співробітник

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез настанови

За прототип клінічної настанови взято Клінічну настанову:

1. American Academy of Pediatricscan / Heart Association American: PALS – Pediatric Advanced Life Support 2006, 2015.

Додаткові докази включені з таких джерел:

1. Children and Infants with Fever – Acute management (2010) (http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2010_063.pdf, копія з екрана від 19.12.17).

2. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.

3. American Pain Society Guidelines on the Management of Postoperative Pain. The Journal of pain, Vol 17, № 2 (February), 2016: 131–157. Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com.

4. Diarrhea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009.

5. NSW government/Clinical Excellence Commission <http://www.cec.health.nsw.gov.au>. Копія з екрана 06.02.2019 року.

Оцінка тяжкості стану в педіатрії

Клінічна настанова «Оцінка тяжкості стану в педіатрії» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі таких оригінальних клінічних настанов: American Academy of Pediatrics / Heart Association American: PALS – Pediatric Advanced Life Support; Children and Infants with Fever – Acute management; The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America; American Pain Society Guidelines on the Management of Postoperative Pain. The Journal of pain; Diarrhea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline. Розробка настанови здійснена шляхом адаптації.

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

Запропоновану клінічну настанову не слід розцінювати 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 «Оцінка тяжкості стану в педіатрії» 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.

American Academy of Pediatricscan / Heart Association American: PALS – Hediatic Advansed Life Support, 2006:

I. Оцінка стану

Таблиця 1

Етапи обстеження дитини

Етап	Короткий опис
Оцінка загального вигляду дитини	Аудіовізуальне обстеження, колір шкірних покривів, позиція, рухи, робота дихання, кровообігу. Проводиться протягом декількох секунд при виявленні потерпілого
Первинна оцінка стану	Оцінка за алгоритмами «ABCDE», «CABDE». Цей етап передбачає оцінювання життєвоважливих функцій організму та пульсоксиметрію
Дослідження другого порядку	Визначення історії захворювання (анамнез) за алгоритмом «SAMPLE» та повне фізикальне обстеження «від тім'ячка до п'яток»
Дослідження третього порядку	Лабораторні, рентгенологічні та інші додаткові тести, які дають змогу точніше встановити діагноз

Оцінка загального вигляду

Загальний вигляд дитини	Загальне обстеження
Свідомість	М'язовий тонус, реакція на звернення та заспокоєння, вираз обличчя/погляд, мова/крик
Дихання	Посилення роботи дихання (роздування крил носа, втягування), слабкість або відсутність спроб вдиху, незвичні звуки під час дихання (хрипіння, експіраторне «хрюкання», «свистяче» дихання)
Шкіра (кровообіг)	Незвичний колір обличчя (блідість або мармуровість, ціаноз), кровотеча

Оцінка стану дитини проводиться в певній послідовності і складається з чотирьох етапів (табл. 1). **Оцінка загального вигляду дитини** — це швидке аудіовізуальне обстеження. Далі виконується *первинна оцінка стану* дитини. Залежно від тяжкості стану та доступності ресурсів оцінка стану може бути доповнена *дослідженнями другого і третього порядку*.

Мета: якнайшвидше ідентифікувати проблеми, що загрожують життю.

III. Первинна оцінка стану

Проведіть загальну оцінку стану дитини за алгоритмом «ABCDE» за умови, що дитина в свідомості та не має тривожних симптомів. У разі виявлення тривожних симптомів або загрозованих станів оцініть дитину за алгоритмом «CABDE» і проведіть заходи для їх усунення.

Первинна оцінка стану за алгоритмом «ABCDE»:

- A — прохідність дихальних шляхів (Airway)
- B — дихання (Breathing)
- C — кровообіг (Circulation)
- D — неврологічне обстеження, глікемічний профіль (Disability)
- E — повний огляд роздягненого пацієнта (Exposure).

Первинна оцінка стану за алгоритмом «CABDE»:

- C — кровообіг (Circulation)
- A — прохідність дихальних шляхів (Airway)
- B — дихання (Breathing)
- D — неврологічне обстеження, глікемічний профіль (Disability)
- E — повний огляд роздягненого пацієнта (Exposure).

Для оцінки прохідності верхніх дихальних шляхів:

- оцініть рухи грудної клітки та живота;
- визначте наявність дихальних шумів і рух повітря;
- відчуйте наявність руху повітря біля рота і носа пацієнта.

Ознаки обструкції верхніх дихальних шляхів:

- збільшення респіраторних зусиль, втягування грудної клітки (інспіраторна задишка);
- патологічні шуми під час вдиху (хрипіння, стридор або свист);
- відсутність руху повітря та дихальних шумів, незважаючи на спробу вдиху (повна обструкція верхніх дихальних шляхів).

1. Оцінка дихання**Оцінка дихання передбачає визначення:**

- частоти дихання (кількість дихальних рухів за хвилину);
- респіраторних зусиль;
- глибини та амплітуди дихання;
- характеристику дихальних шумів у дихальних шляхах та легенях (аускультатию);
- SpO₂ (проведення пульсоксиметрії);
- симетричність дихання.

Увага! Частота дихання понад 60 за хвилину для дітей молодшого віку, 40 — для дітей середнього і старшого віку є тривожною ознакою. Сповільнення дихання менше 20 дихальних рухів за хвилину в дітей молодшого віку та 10 дихальних рухів у дітей середнього та старшого віку є показанням до проведення допоміжних методів вентиляції або штучної вентиляції легень.

Таблиця 3

Частота дихання в нормі залежно від віку

Вік	ЧД на хвилину	Максимальні значення	Мінімальні значення
до 3 місяців	30–55	65–75	20–25
3–12 місяців	30–45	55–65	15–25
1–4 роки	20–40	50–60	15–20
5–11 років	20–30	35–50	10–15
≥12 років	15–20	30–40	5–10

Умови для підрахунку дихання:

- підрахуйте частоту дихання на початку огляду, оскільки вона зазвичай збільшена при занепокоєнні дитини;
- в умовах підвищеного метаболізму (збудження, фізичне навантаження, біль або лихоманка) частота дихання зазвичай збільшена;
- визначте частоту дихальних рухів за 30 с, збільшуючи кількість рухів грудної клітки вдвічі. Здорові діти грудного віку під час сну можуть робити паузи в диханні до 10–15 с, тому підрахунок дихання менше ніж за 30 секунд може бути не точним;
- за тривожних ознак або нестабільного стану дитини підрахуйте дихання протягом 10 с (збільшуючи кількість дихальних рухів у 6 разів) і проведіть заходи для їх ліквідації;
- визначайте кількість дихальних рухів щоразу під час повторних оглядів для виявлення змін у загальному стані дитини;
- для безперервного моніторингу дихання використовуйте, за наявності, кардіореспіраторний монітор.

Класифікація порушення частоти дихання:

- тахіпное — збільшення частоти дихальних рухів вище за максимальне значення від вікової норми (табл. 3);
- брадипное — зменшення частоти дихальних рухів нижче за мінімальне значення від вікової норми (табл. 3);
- апное — затримка дихання понад 15 с. (виняток становлять діти грудного віку);
- диспное — порушення глибини та частоти дихання.

Респіраторні зусилля:

- роздування крил носа;
- втягування грудної клітки;
- кивки головою або парадоксальне дихання.

Втягування грудної клітки в поєднанні з:

- «свистячим» диханням або храпом на вдиху вказує на обструкцію верхніх дихальних шляхів;
- свистячими звуками під час видиху дає змогу запідозрити обструкцію нижніх дихальних шляхів;
- експіраторним «хрюканням» або утрудненим диханням вказує на паренхіматозне ураження легень;
- (у тяжких випадках) кивками голови та/або парадоксальним диханням.

До інших ознак респіраторного зусилля належать:

- подовження вдиху або видиху (порушення співвідношення вдиху до видиху);
- дихання ротом;
- «хапання» повітря ротом із використанням додаткової мускулатури.

Пульсоксиметрія

Датчик пульсоксиметра зафіксуйте на пальці руки, ноги або мочці вуха. При цьому кінцівки мають бути теплими, оскільки при дуже холодних кінцівках дані не достовірні.

Відсоток насичення гемоглобіну киснем зазвичай виводиться на дисплей пульсоксиметра, пульсація супроводжується звуковими сигналами, також зазвичай відображається частота

серцевих скорочень. У деяких моделях відображаються характеристики пульсового сигналу у вигляді хвилі. Моделі пульсоксиметра можуть різнитися між собою. Перед застосуванням пульсоксиметра потрібно вивчити технічні можливості та орієнтуватися на кожну конкретну модель.

Насичення гемоглобіну киснем **понад 95%** при диханні кімнатним повітрям зазвичай вказує на адекватну оксигенацію. У разі зниження сатурації нижче цього рівня подбайте про забезпечення дитини киснем. Якщо в дитини, яка отримує 100% кисень через нерEVERсивну маску, сатурація знижується менше 90%, проведіть додаткові заходи (допоміжну або штучну вентиляцію легень).

У новонароджених і дітей перших трьох місяців життя рівень сатурації крові може становити **85–92%**. При диханні кімнатним повітрям і за умови, що дитина не має ознак порушення дихання, цей показник є нормою.

1. Оцінка кровообігу

Дослідження кровообігу передбачає оцінку функції як серцево-судинної системи, так і органів-мішеней.

Під час дослідження функції серцево-судинної системи оцініть:

- колір і температуру шкіри;
- частоту серцевих скорочень;
- серцевий ритм;
- артеріальний тиск;
- пульс (периферійний і центральний);
- час заповнення капілярів;
- переднавантаження серця (пальпація печінки та визначення наповнення шийних вен).

Під час дослідження функції органів-мішеней оцініть:

- перфузію головного мозку (психічний стан);
- перфузію шкіри (час капілярного наповнення);
- ниркову перфузію (діурез).

Частота серцевих скорочень

Частота серцевих скорочень має відповідати віку дитини, рівню активності та клінічному стану (табл. 4).

Увага! Частота серцевих скорочень 60 ударів за хвилину і менше в дітей першого року життя є показанням для початку непрямого масажу серця.

Коментар робочої групи. У разі виявлення ритму, який потребує дефібриляції (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія без пульсу) або кардіоверсії (суправентрикулярні та шлуночкові тахікардії) або кардіостимуляції (атріовентрикулярна блокада II ступеня Мобітц 2, атріовентрикулярна блокада III ступеня), проведіть відповідні заходи.

Артеріальний тиск

Для визначення рівня артеріального тиску використовуйте манжетку відповідного розміру. Нагнітаюча камера всередині манжети має перекривати 80% окружності плеча в середній третині в дітей віком від 13 років та на 100% у дітей віком до 13 років. Манжета для вимірювання артеріального тиску має займати 50–70% довжини плеча (відстань від підпахової впадини до ліктьової ямки). Рівень артеріального тиску в нормі залежно від віку і статі дітей наведено в таблиці 5.

Таблиця 4

Вікові норми значень частоти серцевих скорочень (за хвилину) (зі змінами за Hazinski та Gillette)

Вік	Під час активності	Середнє значення	Під час сну
Від 0 до 3 місяців	85–205	140	80–160
Від 3 місяців до 2 років	100–190	130	75–160
Від 2 до 10 років	60–140	80	60–90
Від 10 років	60–100	75	50–90

Таблиця 5

Вікові норми рівня артеріального тиску в дітей залежно від віку і статі

Вік	Систолічний АТ (мм рт. ст.)		Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	
	дівчатка	хлопчики	дівчатка	хлопчики
Новонароджений (1 день)	60–76	60–74	31–45	30–44
Новонароджений (4 дні)	67–83	68–84	37–53	35–53
1 місяць	73–91	74–94	36–56	37–55
3 місяці	78–100	81–103	44–64	45–65
6 місяців	82–102	87–105	46–66	48–68
1 рік	68–104	67–103	22–60	20–58
2 роки	71–105	70–106	27–65	25–63
7 років	79–113	79–115	39–77	38–73
Підлітки (15 років)	93–127	95–131	47–85	45–85

Гіпотензія — зниження рівня систолічного артеріального тиску нижче за мінімальні значення від вікової норми.

Визначення рівня гіпотензії в дітей за систолічним тиском залежно від віку наведено в таблиці 6.

Гіпертензія — підвищення рівня систолічного артеріального тиску вище за максимальні значення від вікової норми.

Пульс

Визначте центральний і периферійний пульс. У здорових немовлят і дітей (крім дітей з ожирінням і за низької температури навколишнього середовища) пульс легко визначається на таких судинах:

Центральний пульс:

- Arteria femoralis — стегнова артерія.
- Arteria carotis communis (у старших дітей) — загальна сонна артерія.
- Arteria axillaris — під пахвова артерія.

У дітей першого року життя центральний пульс визначається тільки на Arteria axillaris та Arteria femoralis.

Периферійний пульс:

- Arteria brachialis — плечова артерія.
- Arteria radialis — радіальна артерія.
- Arteria dorsalis pedis — артерія тильної ділянки стопи.
- Arteria tibialis posterior — задня великогомілкова артерія.

Увага! Ослаблення центрального пульсу — тривожна ознака, що потребує термінового втручання для попередження зупинки серця.

Час заповнення капілярів (рекапіляризація, симптом Мантейфеля—Лайгнеля—Левастина)

У нормі час заповнення капілярів становить менше 2 с.

Для оцінки часу заповнення капілярів підніміть кінцівку дитини трохи вище рівня серця, цей прийом полегшить дослідження артеріолярного заповнення капілярів. Дослідження краще проведіть у нейтральному температурному середовищі (тобто за кімнатної температури). Натисніть пальцем на шкіру тильної поверхні кінцівки, лоба або груднини протягом 5 с, далі відпустіть та оцініть час рекапіляризації.

Частою причиною повільного, в'ялого, подовженого заповнення капілярів (час заповнення — понад 2 с) є дегідратація, шок і гіпотермія.

Таблиця 6

Визначення рівня гіпотензії в дітей за систолічним тиском залежно від віку

Вік	Систолічний АТ (мм рт. ст.)
Новонароджений (0–28 днів)	<60
Від 1 до 12 місяців	<70
Від 1 до 10 років (5-й перцентиль АТ)	<70 + (вік у роках x 2)
Від 10 років	<90

Перфузія органів-мішеней

Головний мозок

Клінічні ознаки, що відображають стан перфузії головного мозку, — рівень свідомості, м'язовий тонус, реакція зіниць. Симптоми неадекватного надходження кисню до мозку корелюють із тяжкістю і тривалістю церебральної гіпоксії.

Раптова і тяжка церебральна гіпоксія має такі симптоми:

- втрата м'язового тону;
- генералізовані судомні напади;
- розширення зіниць;
- відсутність свідомості.

У разі поступового розвитку церебральної гіпоксії симптоми слабо виражені і краще виявляються під час повторних оглядів протягом тривалого часу:

- сплутаність свідомості;
- роздратованість;
- летаргія;
- збудження, яке змінюється летаргією.

Оцініть неврологічний статус дитини за допомогою шкали AVPU (Alert — в ясній свідомості, Voice — реагує на голос, Painful — реагує на біль, Unresponsive — без свідомості) або адаптованої шкали коми Глазго та оцініть реакцію зіниць (*див.* «Оцінка неврологічного статусу»).

Шкіра

Колір шкіри (як і температура шкіри та час заповнення капілярів) відображає як периферичну перфузію, так і функціональний стан серцево-судинної системи.

Зверніть увагу на появу та поширення петехій і пурпури, багрових ділянок, які не бліднуть після натиснення, з'являються внаслідок кровотеч із капілярів і дрібних судин. Блідість, мармуровість і ціаноз можуть свідчити про неадекватне надходження кисню до тканин.

Блідість

До причин блідості шкіри належать:

- зниження кровотоку в судинах шкіри (холод, стрес, гіповолемічний шок);
- зниження кількості еритроцитів (анемія);
- зниження пігментації шкіри.

Мармуровість

Мармуровість можуть спричинити такі стани, як гіпоксемія, гіповолемія і шок. При цьому спостерігається інтенсивне звуження кровоносних судин і, як наслідок, — нерівномірний потік оксигенованої крові до шкіри і навіть ціаноз деяких ділянок.

Ціаноз

Причинами центрального ціанозу є всі механізми розвитку гіпоксемії:

- зниження вмісту кисню в повітрі, яке вдихається (наприклад, на висоті);
- альвеолярна гіповентиляція (наприклад, при травмі головного мозку, передозуванні лікарських засобів);
- порушення дифузії (наприклад, при пневмонії);
- невідповідність вентиляції та перфузії, V/Q (наприклад, при астмі, бронхіоліті, гострому респіраторному дистрес-синдромі);
- внутрішньосерцеве шунтування (наприклад, при вродженій ваді серця синього типу).

Увага! Розвиток центрального ціанозу зазвичай вказує на необхідність екстреного втручання, такого як призначення кисню або допоміжне чи штучне дихання.

Таблиця 7

Ниркова перфузія. Норма в дітей

Вік	Нормальний діурез
Немовлята і діти молодшого віку	1,5–2 мл/кг/год
Діти старшого віку та підлітки	1 мл/кг/год

Акроціаноз

Акроціаноз є варіантом норми у здорових новонароджених дітей. Може бути початковим проявом респіраторного дистресу або циркуляторних проблем у дітей всіх вікових груп.

Ниркова перфузія

Нормальний діурез є ознакою адекватної перфузії нирок. Кількість сечі, яка виділяється, у нормі змінюється з віком. Показники діурезу в немовлят, дітей і підлітків наведено в таблиці 7.

1. Оцінка неврологічних порушень

Проведіть це обстеження в кінці первинної оцінки стану під час дослідження другої черги для виявлення змін неврологічного статусу дитини. При неврологічному дослідженні визначається рівень свідомості дитини.

Стандартне обстеження передбачає:

- педіатрична шкала оцінки реакції (AVPU);
- шкала коми Глазго (GCS);
- реакція зіниць на світло;
- визначення глікемії.

Педіатрична шкала оцінки реакції (AVPU)

Педіатричну шкалу оцінки реакцій використовують для швидкої оцінки функції кори головного мозку. За цією шкалою визначають рівень свідомості дитини як показник функції кори головного мозку. Шкала включає 4 рівні (табл. 8).

Причини зниження рівня свідомості в дітей:

- недостатня перфузія головного мозку (наприклад, при підвищенні внутрішньочерепного тиску);
- травматичне пошкодження головного мозку;
- енцефаліт, менінгіт;
- гіпоглікемія;
- застосування медикаментів і наркотичних речовин;
- гіпоксемія;
- гіперкарбія.

Увага! Якщо в дитини із захворюваннями або травмами є порушення рівня свідомості, негайно оцініть оксигенацію, вентиляцію і перфузію. За необхідності проведіть додаткові заходи.

Шкала коми Глазго (табл. 9)

Переваги та недоліки GCS

Перевагою GCS є її об'єктивність, відтворюваність і простота. Вимірювання результатів оцінки за GCS менше ніж на 2 бали від одного обстеження до іншого вказує на клінічно значущі зміни неврологічного статусу. Оцінка за GCS має прогностичну цінність для кінцевого неврологічного результату в дітей із черепно-мозковою травмою (легка – 13–15 балів за GCS, середня – 9–12 балів за GCS, тяжка – 3–8 балів за GCS).

Таблиця 8

Педіатрична шкала оцінки реакцій (AVPU)

A	Alert — дитина активна	Дитина активна та адекватно реагує на батьків і зовнішні подразники. «Адекватна реакція» визначається як така, що відповідає віку дитини і ситуації навколо
V	Voice — реагує на голос	Дитина реагує тільки, якщо батьки або ви називаєте її ім'я або голосно розмовляєте
P	Painful — реагує на біль	Дитина реагує тільки на больовий подразник, такий як здавлення нігтьового ложа
U	Unresponsive — без свідомості	Дитина не реагує на будь-яку стимуляцію

Таблиця 9

Шкала коми Глазго (GCS), модифікована для немовлят і дітей

Реакція	Дитина	Немовля	Бал
Розплющування очей	Спонтанне	Спонтанне	4
	На мову	На мову	3
	На біль	На біль	2
	Відсутнє	Відсутнє	1
Мовленнєва реакція	Мовлення нормальне, орієнтація непорушена	Лепече	5
	Бере участь у розмові, але мовлення спутане	Роздратованість, крик	4
	Непов'язана мова	Крик у відповідь на біль	3
	Окремі звуки	Стогін на біль	2
	Відсутня	Відсутня	1
Рухова реакція	Виконує вказівки	Мимовільні та навмисні рухи	6
	Локалізує ділянку больового подразнення	Відсмикування у відповідь на дотик	5
	Відсмикування у відповідь на біль	Відсмикування у відповідь на біль	4
	Патологічне згинання у відповідь на біль	Поза декортикації (патологічне згинання) у відповідь на біль	3
	Патологічне розгинання у відповідь на біль	Поза децеребрації (патологічне розгинання) у відповідь на біль	2
	Відсутня	Відсутня	1
Сума балів	3–15		

Оцінка за GCS має деякі недоліки. Застосування GCS схвалене в дорослих, а педіатрична модифікація GCS – тільки для дітей із черепно-мозковою травмою. Але вона широко використовується в дітей з нетравматичними причинами коми, наприклад, унаслідок метаболічних порушень, отруєнь або інфекцій. Безсумнівно, що кінцеві результати при низькій оцінці за GCS у дитини з черепно-мозковою травмою, і, наприклад, при низькій оцінці за GCS при передозуванні медикаментами будуть різними.

Реакція зіниць на світло

Реакція зіниць на світло використовується як показник функції стовбура мозку. Під час неврологічного огляду оцініть такі показники і занотуйте результати для кожного ока:

- діаметр зіниць (у мм);
- однаковий розмір зіниць;
- звуження зіниць на світло (амплітуда і швидкість реакції зіниць на світло).

Акронім **PERRL** – Pupils Equal Round Reactive to Light (зіниці однакові круглі реагують на світло) описує нормальну реакцію зіниць на світло.

Оцінка рівня глікемії

Рівень глюкози в нормі для всіх вікових груп становить **3,3–6,5 ммоль/л**. Рівень глюкози натще 6,5–11,5 ммоль/л вказує на порушення толерантності до глюкози і потребує додаткових методів дослідження.

Мінімально допустимі значення рівня глюкози в дітей при оцінці гіпоглікемії наведено в таблиці 10.

IV. Обстеження другого порядку

Після завершення первинної оцінки і необхідних заходів для стабілізації стану дитини (якщо такі виявлено) наступним етапом є обстеження другого порядку.

Таблиця 10

Мінімально допустимі значення рівня глюкози в дітей при оцінці гіпоглікемії

Вік	Мінімальні значення глікемії
Доношені новонароджені	<2,5 ммоль/л
Недоношені новонароджені	
Немовлята	<3,3 ммоль/л
Діти	
Підлітки	

Таблиця 11

Значення акроніма SAMPLE

Signs and Symptoms — симптоми і ознаки	Симптоми і ознаки початку захворювання: <ul style="list-style-type: none"> • зміни дихання (наприклад, кашель, часте дихання, збільшення роботи дихання, задишка, патологічна форма дихання, біль у грудній клітці при глибокому диханні); • зміна рівня свідомості; • збудження, занепокоєння; • лихоманка; • обмеження здатності до перорального вживання їжі; • діарея, блювання; • кровотеча; • в'ялість
Allergies — алергічні реакції	На лікарські засоби, продукти харчування, латекс тощо
Medications — медикаменти	<ul style="list-style-type: none"> • лікарські засоби, які застосовуються; • останнє дозування і час останнього застосування препарату
Past medical history — історія хвороби	<ul style="list-style-type: none"> • анамнез (наприклад, передчасні пологи); • наявні медичні проблеми (наприклад, астма, хронічні захворювання легень, вроджені вади серця, аритмія, вроджена патологія дихальних шляхів, судомні напади, черепно-мозкова травма, пухлина головного мозку, діабет, гідроцефалія, нервово-м'язові захворювання); • перенесені хірургічні операції
Last meal — останнє вживання їжі	Час останнього вживання їжі або рідини та її характер (у тому числі годування немовлят груддю або з пляшечки)
Events — події, які передували	Події, які передували цьому захворюванню або травмі (наприклад, спонтанний або поступовий початок, тип пошкодження). Фактори ризику на місці події. Лікування від початку захворювання або травми дотепер. Очікуваний час прибуття (при початку поза лікарнею)

Компоненти обстежень другого порядку:

- збір анамнезу;
- фізикальне обстеження.

SAMPLE

Застосування акроніма **SAMPLE** дає змогу впорядкувати важливі аспекти анамнезу і скарг дитини (табл. 11). Намагайтеся отримати інформацію, яка може пояснити погіршення дихання, кровообігу або неврологічного статусу.

Детальне фізикальне обстеження

Далі, після повного обстеження «від тім'ячка до п'яток», обсяг фізикального обстеження дитини визначається тяжкістю захворювання або травми.

Таблиця 12

Поведінкова шкала болю FLACC (від англ. Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale)

Показник	Бальна оцінка		
	0	1	2
Обличчя	Відсутність будь-якої особливої гримаси або посмішка	Періодична гримаса або несхвальний погляд, усамітнення, відсутність інтересу	Частий або постійний несхвальний вигляд, стислі щелепи, тремтіння
Ноги	Нормальне положення або розслабленість	Скутість, неспокій, напруга	Штурхання ногами або їх витягування
Активність	Спокійне положення лежачи, нормальне положення, легке переміщення	Вигинання, переміщення вперед/назад, напруженість	Вигинання, ригідність або різкі поштовхоподібні рухи
Крик	Відсутність крику (при неспанні і під час сну)	Стогін або ниття, періодична невдоволеність	Постійний крик, пронизливий крик або схлипування
Здатність до утішання оточуючими	Спокійна, розслаблена	Заспокоюється при періодичному контакті, обніманні або спілкуванні, можливість відволікти	Складність заспокоєння

Кожна з категорій оцінюється балом від 0 до 2, при підсумуванні отримують сумарний показник болю 0 до 10

Примітка. Шкала для дітей віком від 0 до 3 років.

V. Обстеження третього порядку

Обстеження третього порядку дає змогу встановити наявність і визначити тяжкість порушень дихання та кровообігу. Слід зазначити, що деякі з цих «обстежень третього порядку» (наприклад, експрес-аналіз концентрації глюкози та інші тести, які виконуються біля ліжка хворого) можна використати на ранніх етапах обстеження. Термін «проведення досліджень третього порядку» визначається клінічною ситуацією.

American Pain Society Guidelines on the Management of Postoperative Pain. (The Journal of pain, Vol. 17, № 2 (February), 2016: 131–157. Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com:

VI. Оцінка рівня болю в дітей

Поведінкові шкали болю в дітей наведено в таблицях 12, 13, а аналогову шкалу інтенсивності болю — в таблиці 14.

VII. Оцінка ступеня дегідратації та гіповолемічного шоку

Для оцінки ступеня дегідратації застосовують певні параметри (табл. 15).

Проведення клінічної оцінки ступеня дегідратації наведено в таблиці 16.

Клінічна оцінка:

1. Під час дистанційної або особистої оцінки запитайте:

- чи дитина погано почувається;
- чи змінилась її поведінка, наприклад, з'явилась дратівливість або млявість;

Таблиця 13

Поведінкова шкала болю r-FLACC для оцінки болю в дітей з когнітивними відхиленнями (від англ. Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale)

Показник	Бальна оцінка		
	0	1	2
Обличчя	Відсутність будь-якої особливої гримаси або посмішка	Періодична гримаса або несхвальний погляд, усамітнення, відсутність інтересу (<i>виглядає сумним і засмученим</i>)	Частий або постійний несхвальний вигляд, стислі щелепи, тремтіння (<i>вираз стресу, переляку, паніки</i>)
Ноги	Нормальне положення або розслабленість	Скутість, неспокій, напруга (<i>періодичний тремор</i>)	Штурхання ногами або їх витягування (<i>значне посилення спастики, постійний тремор або різкі поштовхоподібні рухи</i>)
Активність	Спокійне положення лежачи, нормальне положення, легке переміщення	Вигинання, переміщення вперед/назад, напруженість (<i>помірне збудження, поверхневе та напружене дихання, періодичні зітхання</i>)	Вигинання, ригідність або різкі поштовхоподібні рухи (<i>виражене збудження, удари головою; тремтіння; затримка дихання, глибокі або різкі зітхання</i>)
Крик	Відсутність крику (при неспанні і під час сну)	Стогін або ниття, періодична невдоволеність (<i>періодичний вербальний сплеск або бурмотіння</i>)	Постійний крик, пронизливий крик або схлипування (<i>постійний вербальний сплеск або бурмотіння</i>)
Здатність до утішання оточуючими	Спокійна, розслаблена	Заспокоюється при періодичному контакті, обніманні або спілкуванні, можливість відволікти	Складність заспокоєння (<i>відштовхування того, хто надає допомогу, опір йому або заходам щодо забезпечення</i>)

Примітка. Кожна з категорій оцінюється балами від 0 до 2, при підсумуванні отримують сумарний показник болю від 0 до 10:

0–1 — немає болю

2–3 — легкий біль

4–5 — помірний біль непостійного характеру

6–7 — помірний біль постійного характеру

8–9 — сильний біль

9–10 — нестерпний біль

- чи знизився в дитини діурез;
- чи дитина є блідою або має висипання на шкірі;
- чи має дитина холодні кінцівки.

2. **Зауважте, що нижченаведені категорії мають підвищений ризик дегідратації:**

- діти віком до 1 року, особливо до 6 місяців;
- немовлята з низькою масою тіла при народженні;
- діти, в яких відмічалось понад п'ять епізодів діареї протягом останніх 24 год;
- діти, у яких була блювота більше двох разів за останні 24 год;
- діти, яким не пропонували додаткову рідину або які були не в змозі її вживати;
- діти, яких припинили вигодовувати грудним молоком під час хвороби;
- діти з ознаками недоїдання.

Таблиця 14

Візуально-аналогова шкала інтенсивності болю (ВАШ)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
болю немає		легкий біль		помірний біль непостійного характеру		помірний біль постійного характеру		сильний біль		нестерпний біль	

Шкала ВАШ застосовується в дітей віком від 5 років.

American Academy of Pediatricscan / Heart Association American: PALS – Pediatric Advanced Life Support 2006, 2015:

Таблиця 15

Параметри, за якими оцінюють ступінь дегідратації

Загальний стан	Еластичність шкірних покривів	Наявність сльози
Якість пульсу	Кількість сечі	Вологість слизових оболонок
Загальний вигляд (нормальні або запалі очні яблука)	Частота серцевих скорочень	Частота та глибина дихання
	Час заповнення капілярів	

Таблиця 16

Клінічна оцінка ступеня дегідратації

Ступінь тяжкості дегідратації	Дефіцит маси тіла (мл/кг)		Клінічні ознаки	Труднощі при оцінці стану
	немовлята та діти	підлітки		
Легкий	5% (50)	3% (30)	Сухість слизових оболонок. Олігоурія	Слизова оболонка ротової порожнини може бути вологою при хронічному диханні ротом. Частоту сечовипускань складно оцінити при діареї, особливо в дівчат
Середній	10% (100)	5–6% (50–60)	Зниження тургору шкіри. Западання тім'ячка. Виражена олігоурія. «Тихе» тахіпноє	Залежить від концентрації натрію. При підвищеній концентрації натрію внутрішньосудинний об'єм може бути відносно стабільним. Тім'ячко відкрите тільки в немовлят. Явища олігоурії залежить від лихоманки, концентрації натрію, основного захворювання
Тяжкий	15% (150)	7–9% (70–90)	Виражена тахікардія. Ослаблення або відсутність периферійного пульсу. «Звуження» пульсового тиску. «Тихе» тахіпноє. Гіпотензія та зміни рівня свідомості (більш пізні знахідки)	Клінічні симптоми визначаються лихоманкою, концентрацією натрію, основним захворюванням

Таблиця 17

Клінічні ступені дегідратації та шоку

Зростання ступеня тяжкості дегідратації			
	Клінічно не виявлена / безсимптомна дегідратація	Клінічна дегідратація	Шок клінічно
Симптоми (при дистанційній або особистій оцінці)	Задовільне самопочуття	«червоний прапорець» Самопочуття погане або погіршується	—
	Активність та контактність	«червоний прапорець» Змінена поведінка (наприклад, дратівливість, млявість)	Порушення свідомості
	Нормальний діурез	Знижений діурез	—
	Незмінений колір шкіри	Незмінений колір шкіри	Бліда або мармурова шкіра
	Теплі кінцівки	Теплі кінцівки	Холодні кінцівки
Ознаки (при об'єктивному обстеженні)	Активність та контактність	«червоний прапорець» Змінена поведінка (наприклад, дратівливість, млявість)	Порушення свідомості
	Незмінений колір шкіри	Незмінений колір шкіри	Бліда або мармурова шкіра
	Незатьмарені очі	«червоний прапорець» Затьмарені очі	—
	Вологі слизові (не після пиття)	Сухі слизові оболонки	—
	Нормальна частота серцевих скорочень	«червоний прапорець» Тахікардія	Тахікардія
	Нормальна частота дихання	«червоний прапорець» Тахіпноє	Тахіпноє
	Нормальна периферійна пульсація	Нормальна периферійна пульсація	Слабка периферійна пульсація
	Нормальний час відновлення капілярного наповнення	Нормальний час відновлення капілярного наповнення	Подовжений час відновлення капілярного наповнення
	Нормальний тургор шкіри	«червоний прапорець» Знижений тургор шкіри	—
Нормальний кров'яний тиск	Нормальний кров'яний тиск	Гіпотензія (шок у стадії декомпенсації)	

Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009

3. Використайте таблицю 17 для визначення клінічного ступеня дегідратації та шоку:

- для встановлення шоку клінічно мають бути виявлені один або декілька із зазначених нижче симптомів і/або ознак;
- риси (-) вказують на те, що ці клінічні ознаки не є специфічними для шоку;
- симптоми та ознаки «червоних прапорців» («тривожні ознаки») можуть допомогти визначити дітей з підвищеним ризиком прогресування шоку;
- у разі сумнівів дійте так, ніби є симптоми і/або ознаки «червоних прапорців» («тривожні ознаки»).

4. Підозрюйте гіпернатріємічну дегідратацію, якщо є будь-який нижченаведений симптом:

- мимовільні рухи;
- підвищений м'язовий тонус;
- гіперрефлексія;
- судоми;
- сонливість або кома.

Таблиця 18

Значення температури в дітей (в нормі)

Метод вимірювання	Діапазон значень, °C
Ректальна термометрія	36,6–38
Тимпанічна термометрія	35,8–38
Оральна термометрія	35,5–37,5
Аксиллярна термометрія	36,5–37,5

Таблиця 19

Методи вимірювання температури в дітей

Вік	Метод
До 2 років	Аксилярна термометрія. Ректально (для точного вимірювання температури тіла)
Від 2 до 5 років	Аксилярна термометрія. Тимпанічна або темпоральна як метод скринінгу. Ректально (для точного вимірювання температури тіла)
Від 5 років	Аксилярна термометрія. Оральна термометрія за умови володіння правильною технікою вимірювання (на рівні 5-го нижнього зуба, під язиком, із закритим ротом)

Children and Infants with Fever – Acute management (2010)
(http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2010_063.pdf. Копія з екрана від 19.12.2017).

VIII. Оцінка рівня лихоманки

Лихоманка – це підвищення температури тіла вище 38°C, вимірюної ректально, або вище 37,5°C, вимірюної аксилярно, або відповідне підвищення, виявлене за допомогою іншого методу вимірювання температури тіла (табл. 18, 19).

IX. Оцінка респіраторного дистресу та дихальної недостатності

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America:

Проведення клінічної оцінки респіраторного дистресу в дітей наведено в таблиці 20.

Таблиця 20

Клінічна оцінка респіраторного дистресу в дітей

Клінічна ознака	Ступінь тяжкості				
	легкий	середній		тяжкий	
Дихальні шляхи	Задишка при напруженні	Задишка в спокої. Часткова обструкція дихальних шляхів		Посилення задишки. Повна обструкція дихальних шляхів	
Поведінка та харчування	Нормально їсть. Розмовляє реченнями (якщо вміє)	Деяка роздратованість. Важко розмовляти або плакати. Важко нагодувати, знижений апетит		Збудженість/дезорієнтованість. Сонливість. Неможливість розмовляти або плакати. Відсутність апетиту	
Вік/Частота дихання/хв.	Незначно підвищена	Мінімальна	Максимальна	Менше	Більше
до 3 місяців		20–25	65–75	20	75
3–12 міс.		15–25	55–65	15	65
1–4 роки		15–20	50–60	15	60
5–11 років		10–15	35–50	10	50
Старше 12 років		5–10	30–40	5	40
Участь дихальної мускулатури	Немає/ мінімальна	Западання податливих місць грудної клітки середнього ступеня. Западання яремної ямки. Роздування крил носа		Значне западання податливих місць грудної клітки. Гаспінг. Шумне дихання. Значна блідість. Цианоз. Відсутність дихальних звуків	
Епізоди апное	Немає	Патологічні паузи в диханні		Епізоди апное	
Кисень	Не потребує кисню	Гіпоксія середньої тяжкості, що регулюється O ₂ Зростання потреби в кисні		Гіпоксемія може не регулюватися киснем	

Таблиця 21

Класифікація дихальної недостатності

Ступінь ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %
Норма	≥80	≥95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	<40	<75

Класифікація дихальної недостатності наведена в таблиці 21.

NSW government/Clinical Excellence Commission (<http://www.cec.health.nsw.gov.au/>). Копія з екрана 06.02.2019 року):

Показники вітальних функцій у дітей наведено в таблиці 22.

Таблиця 22

Показники вітальних функцій у дітей

Вік дитини	Біла зона	Жовта зона		Червона зона	
		Максимальні значення	Мінімальні значення	Менше	Більше
Вік/ЧД на хвилину	Нормальні значення	Максимальні значення	Мінімальні значення	Менше	Більше
до 3 місяців	30–55	65–75	20–25	20	75
3–12 місяців	30–45	55–65	15–25	15	65
1–4 роки	20–40	50–60	15–20	15	60
5–11 років	20–30	35–50	10–15	10	50
≥12 років	15–20	30–40	5–10	5	40
Вік/ЧСС на хвилину	Нормальні значення	Максимальні значення	Мінімальні значення	Менше	Більше
до 3 місяців	110–160	170–190	80–100	80	190
3–12 місяців	100–160	170–180	80–90	80	180
1–4 роки	90–140	150–170	70–80	70	170
5–11 років	80–120	140–160	60–70	60	160
≥12 років	60–100	130–150	40–50	40	150
Вік/CAT, мм рт. ст.	Нормальні значення	Максимальні значення	Мінімальні значення	Менше	Більше
до 3 місяців	60–100	100–120	50–60	50	120
3–12 місяців	70–110	110–130	60–70	60	130
1–4 роки	80–120	120–150	70–80	70	150
5–11 років	90–130	130–160	80–90	80	160
≥12 років	90–160	160–200	89–90	80	200
Вік/Температура, °C	Нормальні значення	Максимальні значення	Мінімальні значення	Менше	Більше
до 3 місяців	36–38,5	38,5–41	36–34,5	34,5	41
3–12 місяців					
1–4 роки					
5–11 років					
≥12 років					

Показники вітальних функцій у дітей

Вік дитини	Біла зона	Жовта зона		Червона зона	
	Нормальні значення	Максимальні значення	Мінімальні значення	Менше	Більше
до 3 місяців	36–38,5	38,5–41	36–34,5	34,5	41
3–12 місяців					
1–4 роки					
5–11 років					
≥12 років					
Вік/сатурація, SpO₂	Нормальні значення	Мінімальні значення		Мінімальні значення	
до 3 місяців	≥95% при диханні атмосферним повітрям 95–100%	≥95% при диханні атмосферним повітрям 90–95% у новонароджених 85–92%, при диханні кімнатним повітрям та при умові, що дитина не має ознак порушення дихання		Неможливість підтримувати SpO ₂ ≤95% при диханні потоком кисню 6 л/хв АБО ≤90% при диханні атмосферним повітрям)	
3–12 місяців					
1–4 роки					
5–11 років					
≥12 років					
Вік/шкала болю, бали	Нормальні значення	Максимальні значення	Мінімальні значення	Максимальні значення	
до 3 місяців	0–1	4–6	2–3	7–10	
3–12 місяців					
1–4 роки					
5–11 років					
≥12 років					

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics / Heart Association American: PALS — Pediatric Advanced Life Support 2006, 2015.

Додаткові докази включені з таких джерел:

1. Children and Infants with Fever — Acute management (2010) (http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2010_063.pdf, копія з екрану від 19.12.17).
2. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.
3. American Pain Society Guidelines on the Management of Postoperative Pain. The Journal of pain, Vol 17, №2 (February), 2016: 131–157. Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com.
4. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG84], NICE, 22 April 2009.
5. NSW government/Clinical Excellence Commission <http://www.cec.health.nsw.gov.au>. Копія з екрана 06.02.2019 року.

narivent®

НАРІВЕНТ

ГЛІЦИРИЗИН + МАНІТОЛ



СИНЕРГІЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

- Короткі та довгі курси лікування ефективні при закладеності носа¹
- Зручність застосування
- Значне покращення та регрес симптоматики при алергічному риніті²
- Добре відчуття смаку
- Високий рівень безпеки*

також і для
ДІТЕЙ



ДОЗУВАННЯ

- По 2 вприскування у кожний носовий хід двічі на день, або згідно рекомендацій лікаря

ПОКАЗАННЯ:

- Назальна обструкція при специфічному (алергічному) або неспецифічному (вазомотроному) риніті
- Гострі та хронічні риносинусити та аденоїдити
- Лікування та профілактика післяопераційних рецидивів носових поліпів
- До- та після операційного лікування патологій носа та приноскових пазух

Бібліографія:

1. Damiani V et al. J Int Med Res. 2012;40(5):1931–41.
2. Mansi et al, Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014.

* Немає даних про побічні ефекти, пов'язані з використанням медичного виробу. Згідно з Інструкцією з використання медичного виробу.

Реклама медичного виробу, яка розміщується спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Сертифікат №РР-143-19 від 04.02.2019 р., дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї (ФНМУ, Д.м.н., професор Попович В.І.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу.
Виробник: DMG Italia, S.r.l., Італія. Уповноважений представник: ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.11.2020 р.

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, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів. ** Згідно даних роздільного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» 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