

9 771992 591005 >

ISSN 1992-5913

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

7(95)/2018

Подписной индекс 09850



Безперервна
медична освіта
(CME)

Група компаній
ME
МедЕксперт

Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

При інфекціях ЛОР-органів та дихальних шляхів

Цефодокс

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір більшості лікарів України⁴



¹ С.Л. Крижелевська "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Лікарів» №3 (38), вересень 2016 р.
² Боврова Л.Н., Колтова Ю.В., Крмліна А.Н. и др. (2009) Микробиологічна безпека цефалоспоринової пролітика Цефодокс при ліченні дітей з острими респіраторними захворюваннями. Сопр. педіатр., 2(24): 72-75
³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс
⁴ Серед персональних цефалоспоринів 3 генерації за даними аналітичної системи pharmanetandart.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефодоксим; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, акрилі плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефалоспоринової збудниками: ЛОР-органи (включючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкоспектрованих антибіотиків дихальних шляхів (включючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію), неускладнені інфекції верхніх і нижніх сегментів дихальних шляхів (включючи гострий пієлонефрит і цистит), шари та м'язи тканин (абсцес, целюліт, інфекційні рани, фурункуліт, фолікуліт, пароніхія, карбункуліт і виразки), неускладнений гонорейний уретрит. Протипаразитарна. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринової, пеніциліна. Дітячий вік до 12 років (таблетки). Складова непереносимість фруктози або недостатність сахаразе-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензію Цефодокс призначають для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розривкову дозу залежно від маси тіла разово дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу, інфекції дихальних шляхів (включючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції верхніх сегментів дихальних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сегментів дихальних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу, інфекції шкіри та м'язів тканин (абсцес, целюліт, інфекційні рани, фурункуліт, фолікуліт, пароніхія, карбункуліт і виразки) – 200 мг двічі на добу, неускладнений гонорейний уретрит – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/10, <1/10), нечасто (≥1/100, <1/100), рідко (≥1/10 000, <1/10 000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та навазі: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефалоспоринової групи рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зменшення концентрації гемоглобіну, гемокритина анемія. З боку мускульної системи: рідко – гіперутомліть, аксидіальний рефлекс. Метаболічні порушення: рідко – збільшення паразитеріального калору, збільшення маси тіла. З боку кістково-мішкової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертіго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичайні сновидіння, погіршення ходу, сплутаність свідомості, нени жаж, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашль, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, відкашлювання, плевральний выпіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відражання, астригія, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобілярної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулопупуровидні висипання, грибовий дерматит, згушування, сухість шкіри, випадіння волосся, вузлуваті висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включючи синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк кінцівок, абсцес, алергічна реакція, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, позитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Винятки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефалоспоринової у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терapia симптоматична.

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA* №H150/01/UA.
Виробник «Лабораторія УРГО», Франція. Є протипоказання.

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

Berezhnoi V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Valiulis A. (Lithuania), 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)

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, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Deputies Chief Editor

Mamenko M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;

Volosovets A.P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department №2 of Bogomolets National Medical University
Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director Bakhtiyarova D.O.

Executive Editor Sheiko I.A.

Layout and design Scherbatykh V.S.

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector, of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

Abaturov A.E.	Yemets I.M.	Livi P. (Italy)	Pilosoff V. (Bulgaria)	Husain S.
Aryayev M.L.	Zaychenko A.V.	Linne T. (Sweden)	Prodanchuk M.G.	(Grate Britain)
Banadyga N.V.	Zvolińska D. (Poland)	Maidannik V.G.	Puzievicz-Zmonarska A.	Chernyshov V.P.
Beketova G.V.	Ivanov D.D.	Mazur A. (Poland)	(Poland)	Chernyshova L.I.
Bogmat L.F.	Yspava Zh.B.	Martinyuk V.Yu.	Rosenthal M. (Grate Britain)	Shadrin O.G.
Vaideliene L. (Lithuania)	(Kazakhstan)	Marushko Yu.V.	Simanis R. (Latvia)	Shamsiev F.S.
Veres Gabor (Hungarian)	Kvashnina L.V.	Mizernitckiy Yu.L. (Russia)	Smiyan A.I.	(Uzbekistan)
Geppe N.A. (Russia)	Kozlov R.S. (Russia)	Nyan'kovskiy S.L.	Slabkoi G.A.	Soder O.
Goida N.G.	Kozhyavkin V.I.	Ovcharenko L.S.	Tokarchuk N.I.	(Sweden)
Gorovenko N.G.	Kosakovskiy A.L.	Omelchenko L.I.	Umanets T.R.	Shyshko G.O.
Hubertus von Voss (Germany)	Kramarev S.A.	Osidak L.V. (Russia)	Urbonas V. (Lithuania)	(Belarus)
Dudnik V.M.	Kurtianu A.M. (Moldova)	Okhotnikova E.N.	Usonis V (Lithuania)	Shun'ko E.E.
	Labbe A. (France)	Pagava K.I. (Georgia)	Hadjipanayis A. (Cyprus)	Yankovskiy D.S.

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Publishing frequency – **8 Times/Year**

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 9 from 14.11.2018

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 9 from 07.09.2018

Passed for printing 27.11.2018

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»

p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211

Tel./fax: +38 044 498-08-80

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. №28.11/01 from 28.11.2018

Printed from the final films

in the «Aurora-print» printing house,

Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 № 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, 2018

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2018

© Bakhtiyarova D.O., 2018

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

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

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

Kiev 2018

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор

Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

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

Главный научный консультант

Антишкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Заместители главного редактора

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Волосовец А.П., чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ имени А.А. Богомольца

Научный редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, зав. научным отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии, ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии **Моисеенко Р.А.**

доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Емец И.Н.	Лаббе Андре (Франция)	Охотникова Е.Н.	Урбанас В. (Литва)
Аряев Н.Л.	Зайченко А.В.	Ливи П. (Италия)	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Банадыга Н.В.	Зволинска Д. (Польша)	Линне Т. (Швеция)	Пилософф В. (Болгария)	Хаджипанаис А. (Кипр)
Бекетова Г.В.	Иванов Д.Д.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.	Хусаин Ш.
Богмаг Л.Ф.	Испаева Ж.Б. (Казахстан)	Мазур А. (Польша)	Пузиевич-Змонарска А. (Польша)	(Великобритания)
Ванделлиене Л. (Литва)	Квашнина Л.В.	Мартынюк В.Ю.	Розенталь М. (Великобритания)	Чернышов В.П.
Вереш Габор (Венгрия)	Козлов Р.С. (Россия)	Марушко Ю.В.	Симанис Р. (Латвия)	Чернышова Л.И.
Геппе Н.А. (Россия)	Козьявкин В.И.	Мизерничий Ю.Л. (Россия)	Слабкий Г.А.	Шадрин О.Г.
Гойда Н.Г.	Косаковский А.Л.	Няньковский С.Л.	Смийан А. И.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Горovenko Н.Г.	Крамарев С.А.	Овчаренко Л.С.	Токарчук Н.И.	Шедер О. (Швеция)
Губертус фон Фосс (Германия)	Куртяну А.М. (Молдова)	Омельченко Л.И.	Уманец Т.Р.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Дудник В.М.		Осидак Л.В. (Россия)		Шунько Е.Е.
				Янковский Д.С.

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

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

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 9 от 14.11.2018 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 9 от 07.09.2018 г.

Подписано к печати 27.11.2018 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,

«Современная педиатрия»

а/я 80, г. Киев-211, Украина, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Заказ № 28.11/01 от 28.11.2018

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

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

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2018

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2018

© Бахтиярова Д.О., 2018

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

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

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

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

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

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

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

7(95)/2018

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дудник В.М., Мантак Г.І.,
Андрікевич І.І., Звенігородська Г.Ю.
**Диференційна діагностика
синдрому запору у дітей**

Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Січел Л.
**Оптимізація лікування харчової алергії
у дітей дошкільного віку з використанням
лізатів молочнокислих бактерій
*Lactobacillus rhamnosus V***

Клименко В.А., Кожина О.С.
**Кореляція клініко-параклінічних
ознак бронхіальної астми з рівнем
сироваткового тимусного
стромального лімфопоетину у дітей**

Починок Т.В., Журавель О.В., П'янкova О.В.,
Вороніна С.С., Стамболі Л.В.
**Особливості фізичного розвитку
та імунологічної реактивності у дітей
з рецидивною респіраторною патологією
при супутній гастроєзофагеальній
рефлюксній хворобі**

Сеньківська Л.І.
**Програма виявлення
дефіциту гормону росту
у дітей Одеського регіону**

ОБЗОРЫ

Мельник А.А.
**Тромбофилия у детей:
что и когда необходимо тестировать**

ORIGINAL ARTICLES

6 *Dudnyk V., Mantak H.,
Andrikevych I., Zvenigorodska G.*
**Differential diagnosis
of constipation syndrome in children**

13 *Shadrin O.G., Gaiduchik G.A., Sichel L.*
**Optimization of food allergy treatment
in preschool children using lysates
of lactic acid bacteria
*Lactobacillus rhamnosus V***

20 *Klymenko V.A., Kozhyna O.S.*
**Correlation of clinic and paraclinic
bronchial asthma symptoms
with the level of serum thymic
stromal lymphopoietin in children**

27 *Pochinok T.V., Zhuravel O.V., P'yankova O.V.,
Voronina S.S., Stamboli L.V.*
**Features of physical development
and immunological reactivity in children
with recurrent respiratory pathology with
concomitant gastroesophageal
reflux disease**

34 *Senkivska L.I.*
**The program of growth hormone
diagnosis and improve identification
of the disease in Odessa region**

REVIEWS

39 *Melnik A.A.*
**Thrombophilia in children:
what and when is it necessary to test**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Макеева Н.И., Одинец Ю.В., Поддубная И.Н.
Случай синдрома Казабаха—Меррит у ребенка

Дорош О.И., Дудаш П.Й., Петрончак О.А.,
Масинник Ю.С., Селезньов О.О.,
Щуровський О.М., Киричук І.В., Мелько І.П.
Хвороба Горема у 11-річного хлопчика з ураженням грудного та поперекового відділів хребта, ребер та двобічним гідротораксом. Клінічний випадок

Зубченко С.О., Шарикадзе О.В., Маруняк С.Р.,
Ломіковська М.П., Потьомкіна Г.О.
Особливості перебігу спадкового та набутого ангіонабряків, хронічної спонтанної кропив'янки на прикладі клінічних випадків

Макеева Н.И., Одинец Ю.В., Поддубная И.Н.
Проблемы резистентности в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Бекетова Г.В., Солдатова О.В.
Ацетилцистеин: современные возможности применения в практике педиатра и семейного врача

Мочульська О.М.
Сучасні принципи зовнішньої терапії atopічного дерматиту у дітей

Марушко Ю.В., Асонов А.О.
Узагальнення даних застосування бензидаміну гідрохлориду та цетилпіридинію хлориду в клінічній практиці

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ

Лихоманка у дітей.
Клінічна настанова, заснована на доказах

CLINICAL CASE

47 Makieieva N., Odinets Yu., Poddubnaya I.
The case of Kazabah—Merritt syndrome in a child

51 Dorosh O.I., Dudash P.J., Petronchak O.A.,
Masynnyk Yu.S., Seleznyov A.A.,
Shchurovskyy A.M., Kyrychuk I.V., Melko I.P.
Gorham—Stout disease of the thoracic and lumbar spine, ribs and with bilateral hydrothorax in a 11-year-old boy. Clinical case

59 Zubchenko S.O., Sharikadze O.V., Marunyak S.R.,
Lomikovska M.P., Potemkina G.O.
Progress's features of the heredity and acquired angioedema, chronic spontaneous urticaria at the examles of clinical cases

65 Makieieva N., Odinets Yu., Poddubnaya I.
Problems of resistance in the treatment of diffuse B-large-cell lymphoma in children

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

69 Beketova G.V., Soldatova O.V.
Acetylcysteine: modern possibilities for use in practice of pediatricians and family doctors

78 Mochulska O.M.
Modern principles of external therapy of atopic dermatitis in children

82 Marushko Yu.V., Asonov A.O.
Summary of data on the use of benzydamine hydrochloride and cetylpyridinium chloride in clinical practice

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

88 **Fever in children.**
Evidence-based clinical guidelines

УДК 616.34-009.11-053-07

В.М. Дудник, Г.І. Мантак, І.І. Андрикевич, Г.Ю. Звенигородська

Диференційна діагностика синдрому запору у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):6-12; doi 10.15574/SP.2018.95.6

Запори спостерігаються у 3% дошкільнят і у 1–2% школярів. У більшості дітей, які звертаються по медичну допомогу з приводу запорів, не виявляється органічного захворювання.

Мета: підвищення ефективності проведення диференційної діагностики синдрому хронічного запору у дітей.

Порушення моторної активності товстої кишки є провідним механізмом утворення даного синдрому. Велике значення у патогенезі хронічного запору має порушення структури (запальні, склеротичні, пухлинні процеси) і функції прямої кишки (координації діяльності м'язів тазового дна зі сфінктерним апаратом прямої кишки). Основні клінічні прояви запорів: частота випорожнень два і менше разів на тиждень; болюча дефекація; відмова від відвідування туалету; твердий кал; каломазання; абдомінальний дискомфорт. Для постановки попереднього діагнозу достатньо даних анамнезу та фізикального обстеження, однак для остаточного висновку необхідне проведення ретельного лабораторно-інструментального дослідження для виключення вторинної природи запору, особливо органічних причин його походження.

Різне походження запорів, складний механізм їх розвитку, необхідність певних методів діагностики і призначення індивідуального лікування зумовлює важливість диференціального підходу до даної проблеми.

Ключові слова: діти, закрп, класифікація, диференційна діагностика.

Differential diagnosis of constipation syndrome in children

V. Dudnyk, H. Mantak, I. Andrikevych, G. Zvenigorodska

National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsya, Ukraine

Constipation is observed in 3% of preschool children and in 1–2% of schoolchildren, most of them are considered functional.

The aim of the study was to increase the effectiveness of differential diagnosis of chronic constipation in children.

Violation of motor activity of the large intestine is the leading mechanism for the formation of constipation. In the pathogenesis of chronic constipation important role belong to abnormality of the structure (inflammatory, sclerotic, tumor processes) and the function of the rectum (coordination of pelvic muscles with the sphincter of the rectum). Basic clinical manifestations of constipation are frequency of a stools 2 times or less per week; painful bowel movements; refusal to visit the toilet; solid feces; abdominal discomfort. A careful history and thorough physical examination is all that is required to diagnose functional constipation, but for the final conclusion it is necessary to conduct a thorough laboratory and instrumental examination to exclude the secondary origin of constipation, especially the organic.

The different origin of constipation, the complicated mechanism of their development, the need for additional methods of examination and appointment in each case of individual treatment determines the importance of a differential approach to this problem.

Key words: children, constipation, classification, differential diagnosis.

Дифференциальная диагностика синдрома запора у детей

В.М. Дудник, Г.И. Мантак, И.И. Андрикевич, А.Ю. Звенигородская

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Запоры наблюдаются у 3% дошкольников и у 1–2% школьников. У большинства детей, которые обращаются за медицинской помощью по поводу запоров, не обнаруживается органического заболевания.

Цель: повышение эффективности проведения дифференциальной диагностики синдрома хронического запора у детей.

Нарушение двигательной активности толстой кишки является ведущим механизмом образования данного синдрома. Большое значение в патогенезе хронического запора имеет нарушение структуры (воспалительные, склеротические, опухолевые процессы) и функции прямой кишки (координации деятельности мышц тазового дна со сфинктерным аппаратом прямой кишки). Основные клинические проявления запоров: частота стула два и менее раз в неделю; болезненная дефекация; отказ от посещения туалета; твердый кал; каломазание; абдоминальный дискомфорт. Для постановки предварительного диагноза достаточно данных анамнеза и физикального обследования, однако для окончательного вывода необходимо проведение тщательного лабораторно-инструментального исследования для исключения вторичной природы запора, особенно органических причин его происхождения.

Разное происхождение запоров, сложный механизм их развития, необходимость дополнительных методов диагностики и назначения в каждом конкретном случае индивидуального лечения определяет важность дифференцированного подхода к данной проблеме.

Ключевые слова: дети, запор, классификация, дифференциальная диагностика.

Вступ

Хронічні запори становлять актуальну проблему педіатрії та дитячої гастроентерології, оскільки на них страждають від 15% до 30% дітей, з яких дві третини — це діти дошкільного віку [1,2]. Запори з каломазанням діагностуються у 3% дошкільнят і у 1–2% школярів. До періоду пубертату

запори з однаковою частотою зустрічаються у дітей обох статей. Висока поширеність запорів у немовлят насамперед обумовлена низьким рівнем природного вигодовування, збільшенням випадків перинатального пошкодження ЦНС, харчової алергії. Причиною запорів у дітей старшого віку, як правило,

є порушення харчування, зниження рухової активності, стреси. Хронічні запори у дітей погіршують якість життя, негативно впливають на ріст та нервово-психічний розвиток, призводять до різного роду ускладнень з боку ШКТ та інших органів і систем.

У більшості випадків після повного обстеження у дітей із запорами не виявляється захворювань органічної природи.

Мета роботи: підвищення ефективності диференційної діагностики синдрому хронічного запору у дітей.

Хронічний запор не є нозологічною формою. Це узагальнене поняття охоплює симптомокомплекс кишкових та екстракишкових розладів. Хронічний запор — це стійке або часто повторюване терміном понад три місяці порушення функції товстої кишки зі зменшенням частоти випорожнень (менше 3-х разів на тиждень, для дітей до 3-х років — менше 6-и разів на тиждень), вимушеним натужуванням, яке займає більше 25% часу акту дефекації, відчуттям «неповного спорожнення кишки».

Частота випорожнень у нормі залежить від віку. Новонароджені, які вигодовуються грудним молоком, мають частоту випорожнень 6–7 разів протягом доби. З віком частота випорожнень зменшується, і у дітей 6-місячного віку (після введення прикорму) становить два рази на добу. У дітей на штучному вигодовуванні дефекація зазвичай буває не частіше одного разу на добу. Починаючи з однорічного віку, частота випорожнень у дитини повинна становити 1–2 рази на добу. Триваліший період випорожнення кишечника розцінюється як запор. За даними деяких літературних джерел, частота випорожнень у дітей 4-х років може коливатися від 3-х разів на день до 3-х разів на тиждень.

Таким чином, запор діагностують у тому випадку, коли частота випорожнень становить менше 3-х разів на тиждень. Окрім того, для діагностики запорів потрібно враховувати регулярність і консистенцію калових мас. Про запор можна говорити, якщо у дитини спостерігається болюча дефекація щільним за консистенцією калом, навіть якщо частота випорожнень становить понад три рази на тиждень.

Випорожнення здорової дитини містять $\approx 70\%$ води та $\approx 30\%$ рештків їжі. За порушення пасажу кишкового вмісту товстою кишкою відбувається додаткове всмоктування води та

водночас продуктів травлення, які вже давно повинні були бути виведені з організму. У дітей до 6-місячного віку нормальною вважається кашкоподібна консистенція калових мас, а з 6-и місяців до 1,5–2 років вона повинна бути кашкоподібною або оформленою. Наявність у дитини дуже твердого калу, типу «овечого», та частих випорожнень скудними порціями також свідчать про наявність запору. Внаслідок копростазу у дітей розвивається метеоризм, виникають кишкові кольки, відмічається відчуття тиску в ділянці ануса. Неспокій дитини та біль, який розвивається під час випорожнення, обумовлені надмірним розтягненням стінок кишки щільними каловими масами великого розміру, що досить часто призводить до травмування слизової оболонки прямої кишки та анального каналу [16,20]. При цьому у випорожненнях може бути наявна деяка кількість червоної крові у вигляді прожилок. Енкопрез (парадоксальне нетримання калу) зазвичай розвивається після попередньої тривалої затримки калових мас. Окрім місцевих проявів відмічаються і позакишкові прояви, що свідчить про наявність калової інтоксикації.

Дискутуючи про патологічні механізми, які викликають хронічний запор, передусім слід зазначити, що вказаний синдром може розвиватися під впливом значної кількості етіологічних факторів, які мають спільну ланку патогенезу — порушення моторної активності товстої кишки (дискінезію). Дискінезія товстої кишки супроводжується порушенням нормальної взаємодії між пропульсивною та антиперистальтичною моторною активністю. Встановлено, що хронічні запори можуть розвиватись на тлі як гіпотонусу кишкової стінки. Так, у дітей із синдромом подразненого кишечника з підвищеним тонусом кишкової стінки нерідко спостерігається розвиток хронічного запору [1,15,21].

Особливо часто хронічний запор розвивається на тлі зниженої рухової активності товстої кишки. Це і звичний запор у дітей з активним способом життя та пригніченням безумовних рефлексів на випорожнення. І при загальній гіподинамії дитини з розвитком застою крові та надлишкової маси тіла. Деякі ендокринні порушення супроводжуються розвитком синдрому хронічного запору: хворі з гіпотиреозом, гіперпаратиреозом, цукровим діабетом. Слід зазначити, що гіперкальціємія будь-якого генезу призводить до форму-

вання хронічного закрепу. Переважна більшість дітей з колагенозами страждають на хронічний запор. Хронічний запор розвивається при захворюваннях, які супроводжуються порушенням кровообігу у ділянці товстої кишки (це захворювання із застійними явищами на тлі портальної гіпертензії, серцевої недостатності) [3,5].

Особлива увага приділяється вагітним жінкам, у яких досить часто мають місце запори.

Нерідко за гіпотонічним типом перебігають запори при прийомі деяких лікарських препаратів. Це, насамперед, опіоїди, неселективні спазмолітики, антагоністи кальцію, в'язучі препарати, сорбенти, антациди та інші. Потрібно пам'ятати, що хронічне отруєння свинцем, ртуттю, талієм супроводжується зниженням тонуусу кишкової стінки та призводить до розвитку хронічного запору. Гіпотонічний стан стінки товстої кишки, що розвивається у хворих з патологією центральної (ДЦП, розсіяний склероз, порушення мозкового кровообігу) і периферичної нервової системи (хвороба Гіршпрунга), призводить до розвитку хронічного запору. У даному випадку тривалий перебіг дискінезії товстої кишки може супроводжуватися розширенням товстої кишки, дилатацією, копростазу, аж до розвитку синдрому «псевдообструкції» (занедбаних запорів) та калової інтоксикації [1,3,7]. Накопичення в просвіті товстої кишки калових мас, порушення живлення слизової оболонки кишки, мікрофлори кишечника може сприяти розвитку коліту, що викликає посилення запору у дитини. Постійні запори у дітей можуть призвести до випадіння прямої кишки.

Велике значення у патогенезі хронічного запору належить порушенню структури (процеси запального характеру, склеротичного, пухлинного характеру) і функції прямої кишки (порушення координації діяльності м'язів тазового дна зі сфінктерним апаратом прямої кишки) [14,16,24]. За наявності диссинергії тазового дна (диссинергічна дефекація) формується функціональний вид запору, який розвивається при дисфункції лобково-ректального м'язу та/або зовнішнього сфінктера прямої кишки та виражається у надмірному і болісному напруженні, відчутті неповного полегшення [5,15].

При формуванні хронічного запору, пов'язаного з порушенням функції прямої кишки, велике значення мають спадково-конституційні особливості, зокрема синдром дисплазії спо-

лучної тканини. Синдром сполучнотканинної дисплазії, який значно частіше діагностується у дівчат, супроводжується такими патологічними явищами, як ректоцеле, часткове або повне випадіння стінки прямої кишки [9,13,17,32].

Викликати порушення спорожнення, так званий «вимушений» запор, можуть і патологічні процеси в ділянці прямої кишки, які супроводжуються больовим синдромом під час акту дефекації (геморой, криптит, папіліт, тріщина анального каналу, виразкові ураження анального каналу при хворобі Крона, ректоанальні локалізації сифілісу, туберкульозу, рак прямої кишки). У даному випадку дитина сама пригнічує позиви до випорожнення, оскільки кожен акт дефекації при перерахованих захворюваннях призводить до виразного больового синдрому [18,27]. У пам'яті залишається інформація про те, що кожне відвідування туалету викликає біль і дискомфорт, у зв'язку з чим дитина починає спеціально стримувати природний акт дефекації [28]. Хронічна затримка випорожнення у дитини може призводити до розширення і перерозтягнення периферичних відділів товстої кишки, а це призводить до зниження м'язового тонуусу кишки (від якого залежить сила перистальтичних хвиль) і запускає каскад незворотних змін, на які медикаментозним лікуванням вплинути дуже складно, тому нерідко доводиться звертатися по допомогу до хірургів [4,6,7].

Таким чином, за характером клініко-морфологічних змін з боку товстої кишки у дітей із запорами можна виділити дві основні форми захворювання:

- кологенний — запор, пов'язаний з уповільненням просування вмісту товстою кишкою;
- ректоперіанальний — запор, причиною якого є порушення функції прямої кишки і/або анального сфінктера, м'язів тазового дна.

Виділяють також третю форму — змішану. За даними літератури, найчастіше зустрічається ректоперіанальний запор — у понад половини пацієнтів; хворі з кологенним запором становлять третину пацієнтів; до 10% хворих мають змішану форму хронічного запору [11,31].

Аналіз усіх можливих факторів ризику дозволяє зробити наступне узагальнення щодо причин виникнення хронічного запору у дитини [8,25,26]:

- недостатній вміст рідини та харчових волокон у раціоні;
- зниження фізичної активності — гіподинамія (сидячий спосіб життя, ліжковий режим або хвороби, які супроводжують інертність хворого);
- надлишкова маса тіла;
- активний спосіб життя, але при цьому не створюються умови для фізіологічних відправлень організму, відбувається пригнічення безумовних і втрата умовних рефлексів на випорожнення;
- перенесені кишкові інфекції, антибіотикотерапія;
- ендокринні порушення — при гіпотиреозі, гіперпаратиреозі, діабеті;
- захворювання внутрішніх органів (хронічні захворювання легень, недостатність кровообігу, хронічні хвороби печінки і ШКТ);
- патологія нервової системи;
- надмірне використання клізм та проносних засобів;
- вживання медикаментів, які призводять до сповільнення моторної активності м'язових волокон товстої кишки;
- хронічна інтоксикація (свинець);
- жіноча стать.

Основні клінічні прояви запорів [17,19]:

- частота випорожнення два або менше разів на тиждень;
- болюча дефекація;
- відмова від відвідування туалету;
- твердий кал;
- каломазання;
- абдомінальний дискомфорт.

Класифікація запорів у дітей:

1. Перебіг захворювання:

- гостре
- хронічне (понад 3 місяці).

2. За механізмом розвитку:

- кологенні (з гіпермоторною або гіпомоторною дискінезією);
- проктогенні.

3. Стадія перебігу:

- компенсований (тільки дієтична корекція);
- субкомпенсований (дієтична і медикаментозна корекція);
- декомпенсований (необхідні очисні клізми).

4. Характеристика етіологічних і патогенетичних ознак:

- аліментарного генезу;
- невrogenного генезу;

- ✓ дискінетичний (розвиток первинної дискінезії товстої кишки при резидуально-органічному ураженні ЦНС);
- ✓ звичний (розвивається при пригніченні фізіологічних позивів на дефекацію, психічному перевантаженні, недоліку гігієнічних навичок; пролонгований акт дефекації у невропатів тощо);
- ✓ рефлекторний (вторинне порушення моторної функції товстої кишки на тлі різних захворювань, у тому числі ШКТ);
- ✓ органічні захворювання ЦНС (на тлі невриту, мієліту, міопатії);
- інфекційного генезу (після перенесених кишкових інфекцій та ін.);
- запального генезу;
- психогенного генезу;
- гіподинамічного генезу;
- механічного генезу (перешкоди на шляху просування калових мас — спайки, пухлини, лімфатичні вузли тощо);
- на тлі аномалій товстої кишки (врожденний мегаколон, підвищена рухливість сліпої або сигмовидної кишки, синдром Пайра, доліхосигма, спланхноптоз, гіпотагангліоз);
- токсичного генезу (отруєння свинцем, ртуттю, талієм, нікотинном, чаєм, какао);
- ендокринного генезу (гіперпаратиреодизм, гіпертиреоз, аддисонова хвороба, гіпофізарні розлади, цукровий діабет, феохромоцитома та інші);
- медикаментозного генезу (використання холінолітиків, опіатів, міорелаксантів, гангліоблокаторов, протисудомних препаратів, антацидів, сечогінних препаратів, барбітуратів, препаратів кальцію та заліза);
- при порушеннях водно-електролітного обміну (втрата великої кількості рідини, недостатня кількість вітамінів групи В і К, розвиток холестазу).

Для постановки попереднього діагнозу та визначення провідного синдрому достатньо збору та оцінки даних анамнезу та об'єктивного обстеження, однак для остаточного висновку необхідне проведення ретельного лабораторно-інструментального дослідження для виключення вторинної природи запору, особливо органічних причин його походження.

Перелік основних і додаткових методів обстеження при хронічному запорі повинен включати наступні лабораторні та інструментальні дослідження [7,10,29,30].

Обов'язкові лабораторні дослідження:

- клінічний аналіз крові та рівень глюкози крові;
- загальний аналіз сечі;
- копроцитограма, баквисів калу з оцінкою виділеної кишкової флори (шигели, сальмонели, ерсинії тощо), аналіз калу на яйця гельмінтів та паразитів (триразово);
- вміст альбуміну у сироватці крові;
- вміст електролітів у крові (калій, кальцій, натрій, хлор);
- протеїнограма;
- імунологічне дослідження крові;
- концентрація гормонів щитоподібної залози (Т3, Т4, тиреотропний гормон).

Додаткові лабораторні дослідження:

- біохімічні показники крові.

Обов'язкові інструментальні дослідження:

- рентгенологічне дослідження верхніх відділів ШКТ;
- УЗД органів черевної порожнини;
- фіброезофагогастроуденоскопія;
- іригографія з метою виявлення органічної патології товстої кишки;
- колоноскопія з проведенням біопсії кишки (для проведення диференційної діагностики функціональних змін та запальних захворювань з боку кишечника, хвороби Гішпрунга, пухлинних процесів тощо).

Додаткові інструментальні дослідження:

- Визначення часу кишкового транзиту з рентгенпозитивними маркерами. Провідним діагностичним критерієм функціонального запору є достовірне подовження часу кишкового транзиту, що визначається за допомогою рентгенпозитивних маркерів. При уповільненому кишковому транзиті розподіл рентгенпозитивних маркерів по товстій кишці рівномірне, на відміну від функціональної обструктивної дефекації, коли маркери накопичуються в ділянці прямої кишки.
- Гістохімічне дослідження слизової оболонки при підозрі на хворобу Гішпрунга — у ділянці звуження має місце позитивна реакція на ацетилхолінестеразу.
- Проктологічне обстеження хворого, при якому за допомогою дефекографії та анальної манометрії проводиться дослідження нервово-м'язової координації акту дефекації, що дає можливість визначити функцію сфінктерного апарату і м'язів тазового дна пацієнта.

Проведені обстеження дозволяють відповісти на основне питання, чи запор є первинним функціональним розладом, чи проявом іншого захворювання. Діагноз функціонального запору можна верифікувати у випадку повного клінічного обстеження пацієнта та виключення усіх кишкових і позакишкових причин хронічного запору [12,22,23,33].

При цьому потрібно пам'ятати, що діагноз функціонального запору — це діагноз виключення. Першочергова мета диференційної діагностики хронічного запору — це виключення органічних змін з боку кишечника та інших органів черевної порожнини, заочеревинного простору і малого тазу, для чого доцільно використовувати рентгенологічні та/або ендоскопічні методи дослідження. Особливу увагу слід звертати на симптоми, які можуть вказувати на наявність органічної патології товстої кишки:

- ✓ зниження маси тіла;
- ✓ тривале підвищення температури тіла;
- ✓ залізодефіцитна анемія;
- ✓ ознаки запалення в клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, прискорена ШОЕ, гострофазові реакції);
- ✓ поява крові і гною у калі.

Під час збору анамнезу у дітей, які страждають на хронічний запор, рекомендується звернути увагу на наступні моменти:

- характер харчування (вид їжі, обсяг і періодичність її прийому, питний режим);
- залежність запорів від пори року (аліментарні запори частіше виникають або підсилюються у зимово-весняний період, під час відпустки, поїздок);
- наявність супутніх захворювань та використання препаратів, які можуть призвести до розвитку запору;
- перенесені захворювання, передусім з боку шлунково-кишкового тракту і центральної нервової системи;
- проведення оперативних втручань на органах ШКТ, заочеревинного простору і малого тазу;
- наявність конфліктів (сімейно-побутових, шкільних);
- спосіб життя і характер фізичних навантажень (гіподинамія і низька фізична активність часто провокують розвиток хронічного запору);
- інтервал між дефекаціями і наявність позивів до випорожнень;

- характер і консистенція калових мас, наявність у них додаткових домішок (слиз, гній, кров);
- наявність і характер абдоміналгій;
- неприємні, больові відчуття під час акту дефекації;
- зміна періодичності випорожнень у динаміці захворювання;
- застосування проносних засобів та інших допоміжних методів очистки кишечника і чи спостерігався при цьому позитивний ефект.

Висновки

Прояви хронічного запору досить різноманітні і включають як зміни з боку кишечника,

так і симптоми з боку інших органів і систем. Висока компетентність, уважність, професіоналізм педіатра та сімейного лікаря дозволять вчасно запідозрити та провести диференційну діагностику синдрому хронічного запору для корекції цього стану медикаментозними методами лікування та попередження важких ускладнень, корекція яких можлива лише хірургічним шляхом. Відкритість та довіра до сімейного лікаря допоможуть уникнути численних звернень пацієнта до вузьких спеціалістів з приводу різнопланових клінічних симптомів, основою яких є синдром хронічного запору.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition (2005). Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 115(3):370–381. doi 10.1542/peds.2004–2523
2. Borowitz SM, Cox DJ, Kovatchev B, Ritterband LM, Sheen J, Sutphen J. (2005, Apr.). Treatment of childhood constipation by primary care physicians: efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics*. 115(4):873–877.
3. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT, AAP Subcommittee, NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. (2005). Chronic Abdominal Pain in Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 40(3):249–61.
4. Edwards T, Friesen C, Schurman JV. (2018). Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criteria. *BMC Gastroenterol*. 18(1): 41–47. doi 10.1186/s12876–018–0769-z.
5. Friesen C, Singh M, Singh V, Schurman JV. (2018). An observational study of headaches in children and adolescents with functional abdominal pain: Relationship to mucosal inflammation and gastrointestinal and somatic symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 97(30): 11395. doi 10.1097/MD.00000000000011395.
6. Friesen CA, Schurman JV. (2018). The challenges of evolving Rome criteria for functional dyspepsia. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 14;3:63–65. doi 10.21037/tgh.2018.09.08. eCollection 2018.
7. Galal N, Chong SK, Williams J, Phillips M. (2007, Sep.). Constipation in childhood: a multidisciplinary approach to management in the community. *Paediatr Nurs*. 19(7):20–2.
8. Galdston MR, John RM. (2016). Mind Over Gut: Psychosocial Management of Pediatric Functional Abdominal Pain. *J Pediatr Health Care*. 30(6):535–545. doi 10.1016/j.pedhc.2015.11.011. Epub 2016 Jan
9. Geeraerts B, Tack J. (2008). Functional dyspepsia: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 43(4): 251–255. doi 10.1007/s00535–008–2167–8. Epub 2008 May 6.
10. Horst S, Shelby G, Anderson J, Acra S, Polk DB, Saville BR, Garber J, Walker LS. (2014). Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 12(12):2026–2032. doi 10.1016/j.cgh.2014.03.034. Epub 2014 Apr 13.
11. Jin L, Deng L, Wu W, Wang Z, Shao W, Liu J. (2018). Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine (Baltimore)*. 97(39):12174–12179. doi 10.1097/MD.00000000000012174.
12. Kovacic K, Williams S, Li BU, Chelimsky G, Miranda A. (2013). High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 57(3):311–315. doi 10.1097/MPG.0b013e3182964203.
13. Mugie SM, Di Lorenzo C, Benninga MA. (2011, Aug 2). Constipation in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 8(9):502–11. doi 10.1038/nrgastro.2011.130.
14. Park JK, Huh KC, Shin CM, Lee H, Yoon YH, Song KH, Min BH, Choi KD.. (2014). Current issues in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol*. 64(3):133–141.
15. Paul SP, Basude D. (2016). Non-pharmacological management of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. *World J Pediatr*. 12(4):389–398. Epub 2016 Jun 30. doi 10.1007/s12519–016–0044–8
16. Philichi L. (2008, Mar, Apr). When the going gets tough: pediatric constipation and encopresis. *Gastroenterol Nurs*. 31(2):12130. doi 10.1097/01.SGA.0000316531.31366.27.
17. Poddar U. (2016, Apr). Approach to Constipation in Children. *Indian Pediatr*. 53(4):319–327.
18. Reust CE, Williams A. (2016). Acute Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician*. 93(10):830–836.
19. Romano C, Valenti S, Cardile S, Benninga MA. (2016). Functional Dyspepsia: An Enigma in a Conundrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 63(6):579–584. doi 10.1097/MPG.0000000000001344
20. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LMAJ, Benninga MA, Tabbers MM. (2017). Guideline on functional abdominal pain in children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 161:781–789.
21. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. (2015). Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics*. 135(3):522–535. doi 10.1542/peds.2014–2123. Epub 2015 Feb 9.
22. Scholl J, Allen PJ. (2007). A primary care approach to functional abdominal pain. *Pediatr Nurs*. 33(3):247–254.
23. Schurman JV, Friesen CA, Danda CE, Andre L, Welchert E, Lavenbarg T, Cocjin JT, Hyman PE. (2005). Diagnosing functional abdominal pain with

- the Rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 41(3):291—295.
24. Schurman JV, Karazsia BT, Friesen CA. (2017). Examination of competing diagnostic models of functional gastrointestinal disorders related to pain in children. *Neurogastroenterol Motil.* 29(11):576—582. doi 10.1111/nmo.13126. Epub 2017 Jun 28.
 25. Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL, Beck JE, Haman K, Shears AR, Horst SN, Smith CA, Garber J, Walker LS. (2013). Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics.* 132(3):475—482. doi 10.1542/peds.2012—2191. Epub 2013 Aug 12.
 26. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. (2011, Aug). Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr.* 170(8):9559—63. doi 10.1007/s00431—011—1515—5. Epub 2011 Jun 24.
 27. Tack J, Talley NJ. (2013, Mar.). Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 10(3):134—41. doi 10.1038/nrgastro.2013.14. Epub 2013 Feb 12
 28. Tobias N, Mason D, Lutkenhoff M, Stoops M, Ferguson D. (2008, Jan-Feb). Management principles of organic causes of childhood constipation. *J Pediatr Health Care.* 22(1):12—23. doi 10.1016/j.pedhc.2007.01.001.
 29. Trivie I, Hojsak I. (2018). Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 21(4):264—270. doi 10.5223/pghn.2018.21.4.264. Epub 2018 Oct 10.
 30. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen-van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB. (2009). Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to rome. *J Clin Gastroenterol.* 43(2): 118—22. doi10.1097/MCG.0b013e31815591f7.
 31. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Tack J. (2017). Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol.* 112(1):132—140. doi 10.1038/ajg.2016.499. Epub 2016 Dec 13.
 32. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, Caines K, Stutts J, Polk DB, Caplan A, Rasquin-Weber A. (2004). Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II Criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 38(2):187—191.
 33. Watson L. (2010, Jul). Childhood constipation. *Community Pract.* 83(7):40—2.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Андрикевич Ирина Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Мантак Галина Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Звенигородская Анна Юрьевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 03.06.2018 г., принята к печати 05.11.2018 г.

Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



УДК 616-056.3-08-053.4

О.Г. Шадрин¹, Г.А. Гайдучик¹, Л. Сичел²

Оптимізація лікування харчової алергії у дітей дошкільного віку з використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):13-19; doi 10.15574/SP.2018.95.13

Мета: вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* у дітей дошкільного віку з харчовою алергією.**Матеріали і методи.** Обстежено 55 пацієнтів віком від 2 до 6 років з харчовою алергією. 30 дітей основної групи у складі комплексної терапії отримували лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* (Дел-Імун V[®]) протягом двох місяців у віковому дозуванні, а пацієнти групи порівняння — стандартну терапію. Використовували загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та бактеріологічні дослідження.**Результати.** Призначення лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* призвело до достовірного зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів харчової алергії у дітей. В основній групі відмічено достовірне зниження концентрації еозинофільного катіонного білка у сироватці крові та підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування порівняно з показниками дітей групи порівняння. Доведений позитивний вплив на стан мікробіоценозу кишечника у дітей основної групи та зниження у них частоти і тривалості епізодів ГРВІ на тлі застосування лізату молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*.**Висновки.** Комплексна терапевтична дія лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій обґрунтовують доцільність їх включення у комплексну терапію дітей дошкільного віку з харчовою алергією.**Ключові слова:** діти дошкільного віку, харчова алергія, лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V*, Дел-Імун V[®].

Optimization of food allergy treatment in preschool children using lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*

O.G. Shadrin¹, G.A. Gaiduchik¹, L. Sichel²¹ State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician E.N. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv²Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA**Aims:** the study of effectiveness of lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* use in preschool children with food allergies.**Materials and Methods.** 55 patients aged 2 to 6 years with food allergies were examined. 30 in the main group received lysate of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* (Del-Immune V[®]) for two months at the age dosage as a part of complex therapy; and patients in comparison group received standard therapy. General clinical, immunological, allergological and bacteriological studies were conducted.**Results.** Appointment of cell lysate of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* strain resulted in significant decrease in frequency and severity of gastrointestinal, skin and respiratory manifestations of food allergy in children. In the main group, a significant decrease in concentration of eosinophilic cationic protein in blood serum, and increase in sIgA saliva concentration were registered in dynamics of treatment as compared with children in the comparison group. The positive effect on the state of intestinal microbiocenosis in children of the main group and the decrease in the frequency and duration of ARVI episodes against the background of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V* use was proved.**Conclusions.** Complex therapeutic effect of lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus V*, absence of side effects and allergic reactions justify the expediency of their inclusion in the complex therapy of preschool children with food allergies.**Key words:** preschool children, food allergy, lactic acid bacterium lysate *Lactobacillus rhamnosus V*, Del-Immune V[®].

Оптимизация лечения пищевой аллергии у детей дошкольного возраста с использованием лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*

О.Г. Шадрин¹, Г.А. Гайдучик¹, Л. Сичел²¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев²Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA**Цель:** изучение эффективности применения лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* у детей дошкольного возраста с пищевой аллергией.**Материалы и методы.** Обследовано 55 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет с пищевой аллергией. 30 детей основной группы в составе комплексной терапии получали лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* (Дел-Имун V[®]) в течение двух месяцев в возрастной дозировке, а пациенты группы сравнения — стандартную терапию. Использовали общеклинические, иммунологические, аллергологические и бактериологические исследования.**Результаты.** Назначение лизата клеток штамма молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V* привело к достоверному уменьшению частоты и тяжести гастроинтестинальных, кожных и респираторных проявлений пищевой аллергии у детей. В основной группе отмечено достоверное снижение концентрации эозинофильного катіонного білка в сыворотке крови и повышение концентрации sIgA слюны в динамике лечения по сравнению с показателями детей группы сравнения. Доказано положительное влияние на состояние микробиоценоза кишечника у детей основной группы и снижение у них частоты и длительности эпизодов ОРВИ на фоне применения лизата молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*.**Выводы.** Комплексное терапевтическое действие лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций обосновывают целесообразность их включения в комплексную терапию детей дошкольного возраста с пищевой аллергией.**Ключевые слова:** дети дошкольного возраста, пищевая аллергия, лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus V*, Дел-Имун V[®].

Вступ

Останніми роками відмічається неухильне зростання алергічної патології серед дитячого населення. У 5–8% дітей раннього та дошкільного віку зустрічається харчова алергія (ХА), клінічні прояви якої надзвичайно різноманітні: ураження органів шлунково-кишкового тракту, респіраторні прояви, ураження шкіри, вісцеральні ураження, гемопатії, анафілактичні реакції тощо [2,3,5,6,10]. Існує тісний взаємозв'язок між дисбіотичними порушеннями кишечника і розвитком ХА. Порушення нормального мікробіоценозу кишечника сприяє розвитку сенсibiliзації та реалізації алергічного запалення, причому сенсibiliзуючий вплив на організм притаманний не лише патогенним мікроорганізмам, але й сапрофітам у разі зміни реактивності організму та спадкової схильності [1,4,6].

Розуміння імунологічних механізмів, які лежать в основі розвитку алергічних захворювань, призвело до пошуку методів та біологічно активних речовин, спрямованих на попередження та корекцію порушень, здатних змінювати баланс Th1/Th2-клітин у бік Th1 [4,7,13]. Домінуюча роль у забезпеченні нормального функціонування мікробіоценозів людини належить молочнокислим бактеріям роду *Lactobacillus*, які належать до групи GRAS (generally regarded as safe) мікроорганізмів. Наукові дослідження останніх років довели ефективність використання як пробіотиків, так і їх ферментативних лізатів у профілактиці та лікуванні алергічних захворювань [4,6,8,9].

Біологічні компоненти клітинних стінок молочнокислих бактерій здатні ініціювати цілу низку реакцій, спрямованих на зменшення алергічного запалення: ад'ювантна та плейотропна дія, індукція цитокінів: IL-1, фактор некрозу пухлин (ФНП- α), IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та IFN- γ , які координують імунну відповідь організму до диференціації Т-хелперів у напрямку Th1 субпопуляції [8,14].

Природне походження, цитокін-індукуюча активність та пребіотичні властивості ферментативних лізатів молочнокислих бактерій обґрунтовують можливість їх застосування у лікуванні дітей з ХА.

Сьогодні в Україні зареєстрована дієтична добавка «Дел-Іммун V[®]», яка у своєму складі містить 25,0 мг ліофілізованого ферментативного лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V. Дієтична добавка не містить живих клітин, тваринних

білків, компонентів пшениці, сої, генно-модифікованих компонентів, глютену, лактози, що є вкрай важливим для пацієнтів з ХА. Фрагменти клітинних стінок молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (DV-штам) – мурамил-пептиди та ДНК, отримані в результаті природної ферментації, – виступають особливими імунними активаторами. Прийом дієтичної добавки сприяє нормалізації функціонування органів шлунково-кишкового тракту та забезпечує імуномодельючий вплив: підвищує активність натуральних кілерів, посилює продукцію натурального інтерферону, оптимізує утворення протизапальних цитокінів. Результати існуючих досліджень засвідчили високу ефективність застосування дієтичної добавки у лікуванні як інфекційних захворювань вірусної, бактеріальної та грибкової етіології, так і алергічної патології [8,14].

Особливості імунної відповіді організму при застосуванні лізату *Lactobacillus rhamnosus* V, обумовлена тим, що фрагменти ДНК та пептидогліканові структури (активні компоненти лізату) виступають у якості MAMP – microbial-associated molecular patterns та взаємодіють з рецепторами вродженого імунітету (PRR – Pattern recognition receptors), а для цієї взаємодії характерна негайна реакція без формування імунної пам'яті [12,14]. Компоненти пептидогліканів клітинних стінок містять олігосахариди, амінокислоти, пептиди, тейхоєві кислоти, які при потраплянні до організму *per os* здатні активувати натуральні кілери та збільшувати продукцію IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IFN- α/β , IL-10, NK cells. Мурамил-пептиди клітинних стінок стимулюють імунні клітини – макрофаги та моноцити та виступають у якості регуляторів синтезу каскаду необхідних у даний момент цитокінів, які в свою чергу взаємодіють з патогенними факторами, нейтралізуючи їхню дію на організм [8,11,14].

Метою даної роботи було вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V у дітей дошкільного віку з ХА.

Матеріал і методи дослідження

Оцінка ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V проводилася у формі відкритого порівняльного дослідження з включенням 55 пацієнтів віком від 2-х до 6 років з ХА, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні

проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України».

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. Пацієнти включалися у дослідження після отримання письмової інформованої згоди обох батьків.

Методом простої рандомізації діти були поділені на дві групи. Основну групу склали 30 дітей, які у складі комплексної терапії отримували дієтичну добавку «Дел-Імун V®» протягом двох місяців у дозі 1 капсула один раз на день за 30 хвилин до їжі (вміст однієї капсули можна розчинити у невеликій кількості рідини), групу порівняння – 25 дітей, які отримували стандартну терапію.

Критеріями включення у клінічне дослідження були діти дошкільного віку з наявністю гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів харчової алергії.

Діагноз ХА встановлювали на підставі даних алергологічного анамнезу, що підтверджує роль харчових алергенів у розвитку клінічних симптомів захворювання (болі у животі, блювота, здуття живота, діарея, запор), алергічних проявів з боку інших органів і систем (шкіра, очі, ніс, легені), наявності сенсibiliзації до харчових алергенів, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові, еозинофілії крові та позитивного клінічного ефекту від елімінації «причинного» алергену.

Клінічна ефективність та безпечність застосування дієтичної добавки оцінювалась за інтенсивністю клінічних проявів з боку шлунково-кишкового, респіраторного тракту та шкіри, динамікою активності алергічного запалення, частотою захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції та тривалістю їх перебігу, показників мікробного пейзажу кишечника та неспецифічного місцевого імунного захисту у динаміці на початку та через два місяці прийому дієтичної добавки «Дел-Імун V®».

Пацієнти основної групи та групи порівняння були порівнянними за статтю, віком та важкістю захворювання та отримували базисну терапію, яка включала: елімінаційну дієту, антигістамінні (левоцетиризин), ферментні препарати (панкреатин), ентеросорбенти (діоксин кремнію), антилейкотрієнові препарати (монтелукаст), інгаляційні (флутиказону пропіонат) та топічні глюкокортикостероїди (бетаметазон) за показаннями.

Середній вік пацієнтів на момент проведення дослідження склав $3,8 \pm 0,6$ року.

Комплексне обстеження хворих включало:

- загальноклінічне обстеження з оцінкою алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, визначення наявності зв'язку між вживанням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних симптомів анкетним методом;

- визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових, побутових, пилоквих, грибкових алергенів методом імуноферментного аналізу (ІФА);

- визначення концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕСР) у сироватці крові методом ІФА;

- бактеріологічне дослідження калу. Кількісний вміст усіх видів мікроорганізмів в 1,0 г фекалій визначали за числом колоній, які виростили на відновленому середовищі, з урахуванням коефіцієнта посівної дози і ступеня розведення матеріалу. Кількісні показники росту бактерій перераховували в десятковій логарифми;

- визначення концентрації секреторного IgA слини (sIgA) методом ІФА.

Результати одержаних даних обробляли статистично. Достовірність різниці оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та методом кутового перетворення Фішера. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Оцінка безпечності застосування Дел-Імун V® проводилась на підставі аналізу його переносимості за суб'єктивними даними щодо стану дитини, які повідомлялись батьками, та за результатами об'єктивного спостереження.

Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування досліджуваною дієтичною добавкою.

Результати дослідження

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з ХА, у 20 (36,4%) —

Таблиця 1

Характеристика клінічних синдромів харчової алергії у обстежених дітей, абс. (%)

Клінічний синдром	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=25)
Гастроінтестинальний	5 (16,7)	4 (16,0)
Шкірний	6 (20,0)	5 (20,0)
Респіраторний та шкірний	3 (10,0)	3 (12,0)
Гастроінтестинальний та шкірний	14 (46,7)	11 (44,0)
Шкірний, респіраторний, гастроінтестинальний	2 (6,7)	2 (8,0)

Таблиця 2

Частота та важкість клінічних синдромів у дітей з харчовою алергією у динаміці лікування, абс. (%)

Клінічний симптом	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий абдомінальний синдром	18 (60,0)	6 (20,0)*	15 (60,0)	5 (20,0)*
Диспептичний	21 (70,0)	5 (16,7)*	17 (68,0)	10 (40,0)*^
— блювання	5 (16,7)	1(3,3)	4 (16,0)	0
— метеоризм	14 (46,7)	6(20,0)*	8 (32,0)	4 (16,0)
— порушення апетиту	12 (40,0)	4(13,3)*	11(44,0)	3 (12,0)
Дискінетичний	19 (63,3)	8 (26,7)*	15 (60,0)	7 (28,0)*
— діарея	11(36,6)	2 (6,6)*	8 (32,0)	4 (16,0)*
— запор	4 (13,3)	1 (3,3)	3 (12,0)	1 (4,0)
— чергування діареї та запорів	4 (13,3)	2 (6,6)	4 (16,0)	1 (4,0)
Шкірний	25 (83,3)	8 (26,6)*	21 (84,0)	12 (48,0)*^
— середній бал за шкалою SCORAD	32±2,3	10±1,2*	32±2,3	22±2,1*
Респіраторний	5 (16,6)	0	5 (20,0)	2 (8,0)

Примітка: * — різниця достовірна у динаміці лікування (p<0,05); ^ — різниця достовірна в основній групі та групі порівняння (p<0,05).

по материнській лінії, у 16 (29,1%) — по лінії батька, у 5 (9,1%) — обоє батьків мали алергічні захворювання.

Обстежені діти з ХА мали клінічні прояви з боку різних органів і систем — гастроінтестинальні, шкірні та респіраторні.

Характеристика клінічних синдромів пацієнтів обох груп спостереження наведена у табл. 1.

Серед дітей обох груп спостереження найчастіше спостерігалось поєднання гастроінтестинального та шкірного синдромів — у 46,7% пацієнтів основної групи та 44,0% дітей групи порівняння. Гастроінтестинальні прояви ХА відмічено у 16,7% дітей основної групи та у 16,0% пацієнтів групи порівняння. Ізольований шкірний синдром наявний у 20,0% дітей обох груп спостереження. Поєднання шкірного, респіраторного та гастроінтестинального синдромів відмічено у 6,7% пацієнтів основної групи та у 8,0% дітей групи порівняння.

Діагностований атопічний дерматит (АД) характеризувався хронічним рецидивним перебігом, з переважанням еритематозно-сквамозних середньоважких форм (сухість, лущення, еритема, екскоріації). Середній показник індексу SCORAD — 30 балів.

У 10 пацієнтів з ХА встановлений діагноз бронхіальної астми (БА): 6 дітей мали легкий інтермітуючий перебіг, 4 — середньоважкий персистуючий перебіг.

Гастроінтестинальні прояви ХА характеризувались абдомінальним больовим, диспептичним та дискінетичним синдромами. На початку лікування больовий абдомінальний синдром відмічався з однаковою частотою у 60,0% дітей

обох груп спостереження. Диспептичні прояви у вигляді блювання, метеоризму, порушення апетиту зареєстровані у 70,0% пацієнтів основної групи та у 68,0% дітей групи порівняння. Дискінетичні порушення виявлено у 63,3% пацієнтів основної групи, причому частіше відмічалась діарея — у 36,6%, запори — 13,3%. Чергування діарейного синдрому із запорами відмічено у 13,3% пацієнтів основної групи. У групі порівняння частота реєстрації диспептичного та дискінетичного синдромів становила 68,0% та 60,0% відповідно.

Оцінка частоти виникнення та інтенсивності клінічних проявів ХА після проведеного двохмісячного курсу лікування показала позитивний ефект терапії у пацієнтів обох груп спостереження у вигляді зменшення частоти розладів з боку шлунково-кишкового, респіраторного трактів та поліпшення стану шкіри (табл. 2). Однак у пацієнтів основної групи спостереження виявлено достовірно швидше зменшення частоти дискінетичного та важкості шкірного і респіраторного синдромів, ніж у дітей групи порівняння.

Середній бал за шкалою SCORAD пацієнтів із шкірним синдромом на початку лікування становив 32±2,3 бала, а після лікування відмічене достовірне його зниження у дітей основної групи до 10±1,2 бала, на відміну від дітей групи порівняння, у яких середній бал після проведеного лікування був 22±2,1.

До лікування кількість загострень БА на тлі базисної терапії за останні два місяці у дітей обох груп спостереження становила 9 та 8 епізодів відповідно. На тлі прийому лізатів *Lactobacillus rhamnosus* V пацієнти основної групи

Таблиця 3

Динаміка концентрації еозинофільного катіонного білка у сироватці крові обстежених пацієнтів з харчовою алергією (n=42)

Показник, нг/мл	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=12)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Еозинофільний катіонний білок	78,4±0,6	28,6±1,5*	78,3±0,4	46,2±2,8*

Примітка: * – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, $p < 0,05$.

з БА не мали жодного загострення основного захворювання, на відміну від дітей групи порівняння, які мали 6 епізодів загострення БА за даний період часу.

Обстеження дітей у динаміці показало, що призначення пацієнтам основної групи лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* достовірно зменшує частоту та важкість як гастроінтестинальних, так і шкірних та респіраторних проявів у пацієнтів з ХА, що підвищує ефективність лікувальних заходів.

З метою визначення причинних факторів розвитку захворювання усім дітям було проведено імунологічне дослідження, яке включало визначення рівнів загального IgE, алергенспецифічних IgE-антитіл до харчових, побутових, пилоквих алергенів, еозинофільного катіонного білка у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА).

У всіх обстежених виявлена сенсibilізація до харчових алергенів: у 22 (38,2%) до білків коров'ячого молока, у 14 (25,4%) до яєчного білка, у 12 (21,8%) до алергену пшеничного борошна, у 5 (9,1%) виявлений високий рівень сенсibilізації до рисового та гречаного борошна. 23 (41,8%) обстежених мали сенсibilізацію до двох та більше харчових алергенів.

8 (14,5%) дітей з БА та ХА були сенсibilізовані до алергенів кліщів домашнього пилу. 25,4% обстежених сенсibilізовані до грибків *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*. У 18 (32,7%) мала місце сенсibilізація до алергенів берези, полину та амброзії.

Рівень загального IgE сироватки більше 2–3 норм виявлено лише у 9 обстежених, 19 дітей мали нормальні його показники, середнє значення загального IgE склало 68,6 IU/ml при референтних значеннях (<45 IU/ml).

Існують об'єктивні маркери алергічного запалення, рівень яких визначає ступінь ураження різних органів і систем – еозинофілія, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка (ЕКБ), триптази, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення.

Еозинофільний катіонний білок є одним з основних медіаторів, які вивільняються з гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алер-

гену та IgE-імуноглобуліну та об'єктивним маркером активації еозинофілів. ЕКБ складає 70% від усіх білків, які продукують еозинофіли, здатний руйнувати РНК (рибонуклеазу), за структурою та функціями найбільш близький до рибонуклеази підшлункової залози, має цитотоксичні властивості щодо епітеліальних, опасистих клітин та фібробластів, стимулює імунну відповідь за Th2-типом. Особливу роль ЕКБ відіграє у розвитку алергічних захворювань, тому підвищення концентрації цього медіатора запалення може використовуватись для їх первинної діагностики, оцінки важкості загострення та при динамічному визначенні у якості контролю ефективності проведеного лікування.

Визначення рівня ЕКБ у сироватці крові на початку та після закінчення курсу лікування проведено 42 пацієнтам. У 34 (77,8%) його концентрація була підвищеною, середній показник склав 78,5 нг/мл (норма – 0–24 нг/мл).

У пацієнтів основної групи, які отримували у складі комплексної терапії лізати *Lactobacillus rhamnosus V*, відмічено достовірне зниження концентрації ЕКБ у сироватці крові, майже до нормальних значень, порівняно з показниками дітей групи порівняння – (28,6±1,5) нг/мл проти (46,2±2,8) нг/мл, де також відмічалась тенденція до зменшення концентрації ЕКБ (табл. 3).

Результати нашого дослідження показали високу інформативність визначення концентрації ЕКБ у сироватці крові як маркера активності алергічного запалення.

Аналіз параклінічних даних дітей з ХА показав зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії та незначної еозинофілії у більшості обстежених.

Секреторний імуноглобулін А (sIgA) є основним компонентом секретів (слизної рідини, слини, поту, слизових оболонок носа, кишечника й дихальних шляхів), де він зв'язується з бактеріями і вірусами, тим самим запобігаючи їх адгезії до поверхні слизової оболонки. sIgA має виразну бактерицидність, антивірусні й антиоксидантні властивості, активує комплемент, стимулює фагоцитоз, віді-

Таблиця 4

Динаміка концентрації секреторного IgA слини пацієнтів з харчовою алергією (n=55)

Показник, мг/л	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
sIgA слини	94,6±1,07	236,2±5,3*	91,3±1,01	148,8±5,1*

Примітка: * – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, $p < 0,05$.

грає вирішальну роль у реалізації резистентності до інфекції.

Дітям обох груп спостереження проводилось визначення концентрації sIgA у слині, як маркера «місцевого імунітету», до та після лікування (табл.4). Спостерігалось зниження концентрації sIgA слини у 83,6% обстежених пацієнтів, що характерно для atopії. Середнє значення концентрації sIgA слини до лікування було $94,6 \pm 1,07$ мг/л в основній групі, у групі порівняння даний показник становив $91,3 \pm 1,01$ мг/л.

Після закінчення курсу лікування у пацієнтів обох груп спостереження виявлено достовірне збільшення концентрації sIgA слини, що вказує на напруженість факторів місцевого імунного захисту. Однак у пацієнтів основної групи спостереження відмічено достовірно більше підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування, ніж у дітей групи порівняння ($236,2 \pm 5,3$ мг/л проти $148,8 \pm 5,1$ мг/л), що свідчить про більш інтенсивну активацію факторів неспецифічного імунного захисту на фоні прийому лізату *Lactobacillus rhamnosus* у складі комплексної терапії.

Інтенсивність алергічних реакцій у обстежених дітей може посилюватись на тлі дисбіозу кишечника через посилене розмноження гістаміногенної мікрофлори, яка шляхом декарбоксілювання харчового гістидину значно підвищує рівень гістаміну в організмі.

Спектр мікроорганізмів, які було виділено з кишечника обстежених дітей, складався із декількох видів аеробної мікрофлори, а також ешерихій, біфідумбактерій та лактобацил. Мікробний пейзаж характеризувався дефіцитом *Bifidobacterium* і *Lactobacterium*, підвищенням кількості та зміною видового співвідношення потенційно-патогенних бактерій (ППБ).

Серед потенційно-патогенної мікрофлори достовірно частіше ($p < 0,05$) висівали у дітей основної групи: *Citrobacter* (40,0%), *Enterobacter* (23,3%), *Proteus* (50,0%), *Klebsiella* (60,0%), *St. aureus* (43,3%) та гриби роду *Candida* (30,0%).

У 11 дітей групи порівняння (44,0%) встановлено дво- та трьохвидові асоціації декількох видів мікроорганізмів у різних комбінаціях,

переважно: *St. aureus* чи *St. epidermidis* та *Enterobacter* або *Citrobacter*; *St. aureus*, гриби роду *Candida*, *Enterobacter*; *St. aureus* чи *St. epidermidis*, гриби роду *Candida* та *Klebsiella* або *Proteus* чи *Citrobacter*. Двовидові асоціації були у 39,1% дітей основної групи, трьохвидові – у 18,2% пацієнтів. Трьохвидові асоціації потенційно-патогенної мікрофлори переважали у хворих групи порівняння (22,0%).

Кількісна оцінка мікробної флори дозволила встановити у всіх обстежених дітей зниження абсолютної кількості захисної мікрофлори – *Bifidobacterium* до lg (6,2–6,7) КУО/г та *Lactobacterium* до lg (5,5–6,2) КУО/г. Поряд із цим у більшості дітей (57,3%) спостерігалася висока контамінація кишечника ППБ у концентраціях, що перевищували нормальні показники: *St. aureus* та грибами роду *Candida* до lg (4,7–5,2) КУО/г та lg (5,3–5,4) КУО/г відповідно; *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* чи *Proteus* – до lg (6,4–7,0) КУО/г.

У бактеріологічних дослідженнях фекалій дітей основної групи, проведених через 60 днів після курсу лікування, відмічено достовірне підвищення концентрації біфідо-лактофлори (БЛФ), $p < 0,05$. Поряд з цим відмічається позитивна динаміка у відношенні представників ППБ – відмічено зменшення частоти їх висівання на 40,0% та достовірне зниження концентрації *St. aureus* (до lg (2,5±0,3) КУО/г), *Citrobacter* (до lg (3,7±0,4) КУО/г), *Proteus* (до lg (4,3±0,5) КУО/г), а також тенденцію до зниження концентрації *Klebsiella*, *Enterobacter* та грибів роду *Candida*. Відмічено також зменшення вдвічі частоти виявлення трьохвидових асоціацій потенційно-патогенних мікроорганізмів у дітей основної групи.

Отже, отримані результати динамічних мікробіологічних досліджень свідчать, що включення до терапії лізатів *Lactobacillus rhamnosus* V чинить позитивний вплив на стан мікробіоценозу кишечника у дітей з ХА і супутніми порушеннями мікробіоценозу кишечника – веде до збільшення популяції БЛФ, зменшення ступеня колонізації потенційно-патогенними мікроорганізмами, такими як *St. aureus*, гриби роду *Candida*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* (рис.).

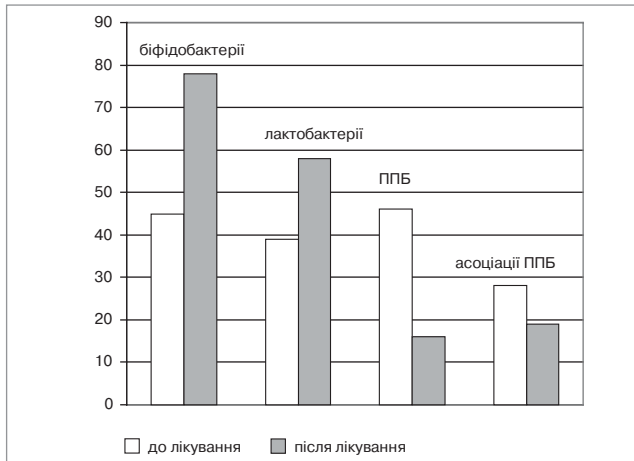


Рис. Динаміка мікробного пейзажу кишечника у дітей з харчовою алергією на тлі прийому дієтичної добавки «Дел-Іммун V»

Позитивний вплив на кількісний та якісний склад мікробіоти кишечника лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* вказує на їх пребіотичні та біфідогенні властивості.

Враховуючи властивості лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* щодо індукції інтерферону-гамма (IFN-gamma) [9,10,12], проведена порівняльна оцінка частоти та тривалості захворювання на гострі респіраторні вірусні інфекції пацієнтів на тлі прийому добавки та без включення її до складу комплексної терапії пацієнтів з ХА.

Серед пацієнтів основної групи відмічено тільки два випадки захворювання на ГРЗ за час спостереження, тривалість епізоду ГРЗ склала

в середньому чотири дні. У групі порівняння на ГРЗ захворіло четверо дітей, тривалість епізоду захворювання склала 9 днів. Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх дітей основної групи.

У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на прийом препарату, у тому числі не було виявлено алергічних реакцій або посилення клінічної симптоматики захворювання у дітей з ХА, що свідчить про безпеку застосування лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Призначення лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* дітям дошкільного віку призводить до зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів ХА, що підвищує ефективність лікування.

2. Прийом дієтичної добавки «Дел-Іммун V» у дітей віком від 2-х до 6-ти років по 1 капсулі один раз на день за 30 хвилин до їжі (вміст однієї капсули можна розчинити у невеликій кількості рідини) протягом двох місяців є ефективним та безпечним при застосуванні у складі комплексної терапії гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів харчової алергії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мачарадзе ДШ. (2013). Клинические особенности пищевой аллергии у детей?. Педиатрия. 92;3:110–116.
2. Охотнікова ОМ. (2013). Гастроінтестинальна харчова алергія у дітей. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. Збірник клінічних рекомендацій. 2:5–15.
3. Уманец ТР, Шадрин ОГ, Клименко ВА та ін. (2015). Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Современная педиатрия. 3(67):20–28.
4. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. (2009). Руководство по клинической иммунологии: диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 352.
5. Шадрин ОГ, Гайдучик ГА, Ковальчук АА та ін. (2015). Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку. Перинатология и педиатрия. 3(63):84–88.
6. Burks A, Tang M, Sicherer S. et al. (2012). ICON. Food Allergy J. Allergy Clin. Immunol. 129: 906–920.
7. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. (2007). Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. Blood. 109:1574–1583.
8. Iliev ID, Kitazawa H, Shimosato T, Katoh S, Morita H et al. (2005). Strong immunostimulation in murine immune cells by *Lactobacillus rhamnosus GG* DNA containing novel oligodeoxynucleotide pattern. Cell Microbiol. 7:403–414.
9. Meyer R, Flemming C, Michaelis L. et al. (2012). Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. (in press).
10. Nowak-Wegrzyn A. (2015, May-Jun). Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc. 36(3):172–84.
11. Takeda K, Akira S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 17: 1–14.
12. Watanabe T, Asano N, Murray PJ, Ozato K, Taylor P et al. (2008). Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis. J Clin Invest. 118: 545–559.
13. Wenink MH, Santegoets KC, Broen JC, van Bon L, Abdollahi-Roodsaz S et al. (2009). TLR2 promotes Th2/Th17 responses via TLR4 and TLR7/8 by abrogating the type I IFN amplification loop. J Immunol. 183: 6960–6970.
14. Windheim M, Lang C, Peggie M, Plater LA, Cohen P. (2007). Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. Biochem J. 404: 179–190.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д. мед. н., проф., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Гайдучик Галина Андреевна — к. мед. н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Любовь Сичел — Pure Research Products, LLC, 6107 Chelsea Manor Court, Boulder, Colorado 80301, USA. Тел. (303) 530-77-61.

Статья поступила в редакцию 11.06.2018 г., принята к печати 15.11.2018 г.

УДК 616.248-053.5-036-092-078:57.083.3

В.А. Клименко, О.С. Кожина

Кореляція клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми з рівнем сироваткового тимусного стромального лімфопоетину у дітей

Харківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):20-26; doi 10.15574/SP.2018.95.20

Мета: встановити значення тимусного стромального лімфопоетину (ТСЛП) у патогенезі бронхіальної астми (БА) у дітей шляхом виявлення впливу ТСЛП на маніфестацію клінічних та параклінічних ознак БА.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилося 70 дітей віком 6–17 років з БА. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, рандомізованих за віком. Застосовано загальноприйнятні методи обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868). Рівень ТСЛП визначали у періоді ремісії імуноферментним методом.

Результати. Встановлено референтні рівні сироваткового ТСЛП (19,39 (6,13; 49,52) пг/мл) та рівні ТСЛП залежно від важкості БА: інтермітуюча форма — 12,44 (6,42; 17,21) пг/мл; легка персистуюча — 5,95 (4,50; 15,57) пг/мл; середньоважка персистуюча — 10,67 (4,68; 21,20) пг/мл; важка персистуюча — 81,84 (62,60; 98,9) пг/мл. При аналізі впливу рівня ТСЛП на клінічні ознаки БА (вивчалися термін маніфестації, тривалість БА, наявність атопії, коморбідних станів атопічного дерматиту та алергічного риніту, спадковість щодо алергії та БА) виявлено вірогідний вплив лише для ознаки обтяженої спадковості з алергії ($P=0,027$). Аналіз кореляції рівня ТСЛП з параклінічними критеріями виявив вірогідні кореляційні зв'язки рівня ТСЛП з показниками ОФВ1 ($r=-0,213$; $P=0,039$), абсолютною кількістю CD8-лімфоцитів ($r=-0,254$; $P=0,034$), абсолютною кількістю CD25-лімфоцитів ($r=-0,248$; $P=0,038$); НСТ-тестом стимульованим ($r=0,250$; $P=0,037$).

Висновки. Рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку, хворих на БА, вірогідно підвищений при важкому перебігу хвороби та при обтяженій спадковості з алергії, корелює з показниками ОФВ1, кількістю CD8-лімфоцитів, CD25-лімфоцитів та значенням НСТ-тесту.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, патогенез, клініко-параклінічні ознаки, сироватковий тимусний стромальний лімфопоетин.

Correlation of clinic and paraclinic bronchial asthma symptoms with the level of serum thymic stromal lymphopoietin in children

V.A. Klymenko, O.S. Kozhyna

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Object. Define the amount of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in bronchial asthma (BA) pathogenesis in children by detecting the effect of TSLP on clinic and paraclinic symptoms of BA manifestation.

Methods and Materials. 70 children aged 6–17 years old were observed. The control group consisted of 20 healthy children, randomized by age. Standard methods of examination in accordance with the unified clinical protocol «Bronchial Asthma in Children» (order of the Ministry of Healthcare of Ukraine on 08.10.2013, No 868) were applied. The TSLP level was defined in remission period by the immunoenzyme method.

Results. The reference levels of serum TSLP (19.39 (6.13; 49.52) pg/ml) and levels of TSLP depending on severity of BA were determined: intermittent form — 12.44 (6.42; 17.21) pg/ml; mild persistent form — 5.95 (4.50; 15.57) pg/ml; moderate persistent form — 10.67 (4.68; 21.20) pg/ml; severe persistent form — 81.84 (62.60; 98.9) pg/ml. When analyzing the effect of TSLP level on clinical features of BA (term of manifestation, duration of BA, presence of atopy, comorbid state of atopic dermatitis and allergic rhinitis, allergic and BA inheritance were explored), only probable difference for hereditary tainted allergy ($P = 0.027$) was revealed. Analysis of TSLP level correlation with paraclinic criteria revealed probable correlation connections of TSLP level with FEV1 ($r = -0.213$; $P = 0.039$), absolute lymphocyte CD8 count ($r = -0.254$; $P = 0.034$), absolute lymphocyte CD25 count ($r = -0.248$; $P = 0.038$); NBT test stimulated ($r = 0.250$; $P = 0.037$).

Conclusions. TSLP level in blood serum in school-aged children suffering from BA is probably higher in the case of severe disease and due to hereditary tainted allergy, correlates with FEV1, lymphocyte CD8 count, lymphocyte CD25 count and NBT test.

Key words: children, bronchial asthma, pathogenesis, clinic and paraclinic symptoms, serum thymic stromal lymphopoietin.

Корреляция клинико-параклинических признаков бронхиальной астмы с уровнем сывороточного тимусного стромального лимфопоэтина у детей

V.A. Klymenko, A.S. Kozhina

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель: установить значение тимусного стромального лимфопоэтина (ТСЛП) в патогенезе бронхиальной астмы (БА) у детей путем выявления влияния ТСЛП на манифестацию клинических и параклинических признаков БА.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 70 детей в возрасте 6–17 лет с БА. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей, рандомизированных по возрасту. Применялись общепринятые методы обследования в соответствии с унифицированным клиническим протоколом «Бронхиальная астма у детей» (приказ МЗ Украины от 08.10.2013 № 868). Уровень ТСЛП определяли в периоде ремиссии иммуноферментным методом.

Результаты. Установлены референтные уровни сывороточного ТСЛП (19,39 (6,13; 49,52) пг/мл) и уровень ТСЛП в зависимости от тяжести БА: интермиттирующая форма — 12,44 (6,42; 17,21) пг/мл; легкая персистирующая — 5,95 (4,50; 15,57) пг/мл; среднетяжелая персистирующая — 10,67 (4,68; 21,20) пг/мл; тяжелая персистирующая — 81,84 (62,60; 98,9) пг/мл. При анализе влияния уровня ТСЛП на клинические проявления БА (изучались сроки манифестации, продолжительность БА, наличие атопии, коморбидных состояний атопического дерматита и аллергического ринита, наследственность по аллергии и БА) выявлена достоверная связь только для обтяженной наследственности по аллергии ($P=0,027$). Анализ корреляции уровня ТСЛП с параклиническими критериями обнаружил достоверные связи уровня ТСЛП с показателями ОФВ1 ($r=-0,213$; $P=0,039$), абсолютным количеством CD8-лимфоцитов ($r=-0,254$; $P=0,034$), абсолютным количеством CD25-лимфоцитов ($r=-0,248$; $P=0,038$); НСТ-тестом стимулированным ($r=0,250$; $P=0,037$).

Выводы. Уровень ТСЛП в сыворотке крови детей школьного возраста, больных БА, достоверно повышен при тяжелом течении болезни и при обтяженной наследственности по аллергии, коррелирует с показателями ОФВ1, количеством CD8-лимфоцитов, CD25-лимфоцитов и значением НСТ-теста.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, патогенез, клинико-параклинические признаки, сывороточный тимусный стромальный лимфопоэтин.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається найчастішим респіраторним захворюванням у дитячій популяції [12,2]. Стосовно патогенезу астми, у світі з 1993 року визнана запальна концепція хвороби, а «золотим стандартом» лікування — протизапальна терапія інгаляційними гормонами [11]. Але в наступні роки було накопичено клінічний досвід щодо неефективності навіть високих доз гормональної терапії у окремих хворих, що стало підставою для розуміння гетерогенності хвороби, пошуку персональних патогенетичних варіантів астми (фенотипів) та індивідуальних алгоритмів лікування.

На підставі клінічних та параклінічних ознак виділяють різні фенотипи БА, але найбільш перспективним є пошук провідного медіатора (ендотипу) з розробкою відповідного лікування моноклональними антитілами. Цей підхід вже реалізовано при БА на прикладі імуноглобуліну Е (препарат омалізумаб), інтерлейкіну (ІЛ) 5 (препарати меполізумаб, реслізумаб), ІЛ-13 (лебрікізумаб) та деяких інших. Враховуючи гетерогенність механізмів астми, неможливість повноговилікування, пошук біомаркерів запалення при БА залишається актуальним. В якості одного із таких цитокінів — кандидатів маркерів запалення розглядається тимусний стромальний лімфопоетин (ТСЛП).

ТСЛП — це цитокін, що вперше був виділений з культури епітелію тимусу мишей [10]. Пізніше ТСЛП був виявлений і у людини. Хоча ТСЛП відкритий у тимусі, він утворюється, в основному, епітеліальними клітинами усіх слизових оболонок [4]. Також ТСЛП продукується фібробластами, гладком'язовими та опасистими клітинами [26]. Мішенями ТСЛП переважно є дендритні клітини, а також гранулоцити, еозинофіли [15,27].

Останніми роками значення ТСЛП переоцінено — він розглядається як один із ключових цитокінів, що регулює центральну толерантність, гомеостаз периферійних Т-клітин та формує Th2-відповідь [7].

В експерименті на мишах Zhou та співавт. (2005) довели, що ТСЛП індукує алергічне запалення дихальних шляхів середньої важкості навіть за відсутності Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Основні ефекти ТСЛП реалізуються трьома основними механізмами: підвищенням продукції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-13 та гранулоцитарно-макрофа-

гального колонієстимулюючого фактору (GM-CSG); міграціями еозинофілів та нейтрофілів до вогнищ ураження, що обумовлені секрецією ІЛ-5, еотаксином-2 та ІЛ-8 відповідно; модифікацією дендритних клітин у напрямку стимуляції диференціювання CD4+ Т-лімфоцитів у запальні клітини Th2 типу [1].

У дослідженні на людях Soumelis та співавт. (2002) виявили ТСЛП mRNA у кератиноцитах шкіри, бронхіальних епітеліальних клітинах, гладких м'язових клітинах, фібробластах легень людини [28].

У більш пізніх дослідженнях було виявлено підвищення експресії ТСЛП у дихальних шляхах хворих на БА, що мешкають в урбанізованих містах, палять та при несприятливих екологічних умовах [2,22,], встановлені кореляції з експресією Th2-хемокінів та важкістю хвороби [31].

Генетичні аналізи також виявили асоціації між поліморфізмом гена ТСЛП та важкістю алергічних хвороб, гіперреактивністю бронхів, концентрацією IgE та рівнями еозинофілії [5,13,14,16].

Таким чином, актуальним є визначення ролі ТСЛП у патогенезі БА та встановлення фенотипу БА, що асоційований з ТСЛП.

Мета: удосконалення медичної допомоги дітям, хворим на БА, шляхом уточнення ролі ТСЛП у патогенезі астми у дітей.

Завдання:

1. Виявити вплив ТСЛП на маніфестацію клінічних ознак та важкість перебігу БА.
2. Виявити кореляційні зв'язки рівнів ТСЛП з показниками спірографії, імунного статусу та еозинофілії у хворих на БА.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на базі алергоцентру КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» м. Харкова у 2015–2017 рр. Обстеження хворих проводилося загальноприйнятими методами згідно з протоколом діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей (наказ МОЗ України від 27.12.2005 №767) та уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868). Під спостереженням знаходилося 70 дітей з БА. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, рандомізованих за віком.

Визначення системного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, IgA, IgM, IgG,

Таблиця 1

Порівняльна оцінка рівнів тимусного стромального лімфопоетину у сироватці крові дітей залежно від важкості перебігу бронхіальної астми

Група дітей	Рівень ТСЛП, пг/мл Медіана (Q1;Q3)	P*	P**	P***	P****
Контрольна	19,39 (6,13; 49,52)				
Інтермітуюча БА	12,44 (6,42; 17,21)	0,120			
Легка персистуюча БА	5,95 (4,50; 15,57)	0,035	0,260		
Середньоважка персистуюча БА	10,67 (4,68; 21,20)	0,465	0,465	0,227	
Важка персистуюча БА	81,84 (62,60; 98,90)	0,000	0,000	0,000	0,000

циркулюючі імунні комплекси, фагоцитоз, комплемент) проводилося за традиційними методиками згідно з наказом МОЗ України від 19.11.2002 №422 «Про подальший розвиток клінічної імунології в Україні». Визначення у сироватці крові вмісту загального імуноглобуліну класу E (IgE) проводили методом двос-айтового імуноферментного аналізу.

Рівень ТСЛП у сироватці крові хворих визначали в періоді ремісії імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bio-technie (ELISA США) на імуноферментному аналізаторі Labl-іpe-90 (Австрія).

Дослідження проведено з дотриманням прав людини відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідає міжнародним етичним вимогам і не порушує етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Результати опрацьовано програмою IBM SPSS Statistics методами непараметричної статистики; статистично достовірною вважали різницю між показниками при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Обстежено 70 дітей віком від 6 до 17 років (середній вік – $11,1 \pm 0,4$ року), що страждали

Таблиця 2

Рівень тимусного стромального лімфопоетину у сироватці крові дітей залежно від клінічних особливостей бронхіальної астми

Клінічна ознака БА	Кількість хворих	Рівень ТСЛП, пг/мл Медіана (Q1;Q3)	P1	P2
Маніфестація астми — рання (до 3-х років) — пізня (після 3-х років)	20 50	17,93 (6,13; 40,63) 12,44 (5,95; 28,01)	0,783	0,547 0,706
Тривалість хвороби — до 3-х років — понад 3 роки	16 54	7,84 (5,95; 19,93) 13,17 (5,04; 32,64)	0,413	0,272 0,836
Тривалість хвороби — до 7 років — понад 7 років	31 39	7,84 (5,22; 20,47) 13,94 (5,95; 36,45)	0,133	0,275 0,936
Наявність atopії — підвищений рівень IgE — нормальний рівень IgE	59 11	11,76 (4,50; 27,01) 13,21 (9,58; 20,47)	0,502	0,676 0,555
Клінічний аналіз крові — еозинофілія — рівень еозинофілів <5%	26 44	8,71 (4,50; 16,85) 13,57 (5,95; 30,28)	0,099	0,277 0,971
Коморбідні стани — atopічний дерматит — дерматит відсутній	6 64	36,08 (5,04; 101,63) 11,76 (5,22; 21,93)	0,195	0,324 0,472
Коморбідні стани — алергічний риніт — риніт відсутній	39 31	13,21 (5,22; 59,69) 8,13 (5,22; 19,02)	0,131	0,731 0,159
Спадковість щодо алергії — обтяжена — не обтяжена	30 40	15,03 (7,37; 55,33) 7,99 (4,50; 21,2)	0,027	0,593 0,218
Спадковість щодо астми — обтяжена — не обтяжена	17 53	17,57 (5,95; 76,03) 11,76 (5,22; 21,93)	0,148	0,437 0,340

Примітка: P1 – порівняння між групами з наявністю та відсутністю ознаки; P2 – порівняння з групою контролю.

на БА, з них по 20 хворих мали інтермітуючий, легкий та середньоважкий персистуючий та 10 пацієнтів – важкий персистуючий перебіг астми. Серед хворих переважали хлопчики – 56 (80%); за віком – діти молодшого шкільного віку – 31 (44,3%). Перші прояви wheezing у 53% дітей зареєстровані у віці до 3-х років, а середній вік встановлення діагнозу становив $6,0 \pm 2,1$ року. Серед загострень БА у дітей переважали кашльові форми; класичні напади задухи зафіксовані тільки у 15% хворих.

У 54% дітей виявлено обтяжену спадковість з алергії, з них у 37% – за бронхіальною астмою. У 14% дітей в анамнезі відзначався atopічний дерматит (АД), у 8,6% пацієнтів дерматит зберігався на момент взяття під спостереження. У 56% хворих мав місце алергічний риніт (18% – інтермітуюча і 82% – персистуюча форми).

При оцінці фізичного розвитку виявлено відхилення тільки у одного пацієнта – ожиріння II ступеня (індекс маси тіла – 25). Клінічний аналіз мокротиння вдалося зібрати у 64% дітей – виявлено переважання нейтрофільного типу запалення (68%). За даними спірографічного дослідження, у періоді ремісії

обструктивні зміни легкого ступеня зберігалися у трьох пацієнтів із важким персистуючим перебігом БА. При оцінці показників імунного статусу у хворих на БА виявлено підвищення лімфоцитів, фагоцитозу з латексом, лізосомально – катіонних білків; зниження показників нейтрофілів, CD8, CD16, CD25, НСТ (нітросиній тетралозій) спонтанного, індексу активності нейтрофілів (ІАН) стимульованого.

Для виявлення значення ТСЛП у патогенезі БА проаналізовано рівень цитокіну залежно від тяжкості перебігу захворювання (табл. 1).

Для виявлення значення ТСЛП у патогенезі алергічних хвороб було проаналізовано рівні цитокіну залежно від клінічних ознак БА (табл. 2).

При визначенні кореляції між рівнями ТСЛП та показниками спірографії застосовано кореляцію Спірмена (враховуючи ненормальний тип розподілу даних) – встановлено лише один вірогідний зворотний зв'язок – з ОФВ1 ($r = -0,213$; $P = 0,039$).

При визначенні кореляційних зв'язків між рівнями ТСЛП і показниками системного імунітету, у тому числі рівнем IgE ($441,8 \pm 34,7$ МО/мл), застосовано кореляцію Пірсона. Виявлено

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки показників системного імунітету та рівня ТСЛП у дітей з бронхіальною астмою

Показник	Основна група, $M \pm m$ (n=70)	Коефіцієнт кореляції ТСЛП (n=70)	P для коеф. кореляції
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$6,5 \pm 0,2$	0,103	0,395
Нейтрофіли, %	$58,8 \pm 1,0$	0,163	0,279
Лімфоцити, %	$41,4 \pm 0,8$	-0,176	0,144
CD3, %	$69,4 \pm 0,3$	0,158	0,193
CD4, %	$39,9 \pm 0,2$	-0,084	0,488
CD8, %	$29,4 \pm 0,2$	0,167	0,167
CD8, абс. кількість, тис.	$0,8 \pm 0,02$	-0,254	0,034*
CD16, %	$12,6 \pm 0,2$	0,000	0,998
CD22, %	$18,8 \pm 0,1$	-0,136	0,260
CD25, %	$23,3 \pm 0,7$	-0,190	0,115
CD25, абс. кількість, тис.	$0,6 \pm 0,03$	-0,248	0,038*
Фагоцитоз із латексом, %	$62,8 \pm 0,6$	-0,120	0,323
Фагоцитарне число	$3,3 \pm 0,1$	0,088	0,471
Загальний комплемент СН 50	$61,1 \pm 0,8$	0,091	0,454
Циркуючі імунні комплекси, од.	$8,9 \pm 0,2$	-0,032	0,796
НСТ спонтанний, %	$26,3 \pm 0,7$	0,123	0,314
Індекс активності нейтрофілів спонтанний, од.	$0,6 \pm 0,03$	-0,050	,678
НСТ стимульований, %	$61,4 \pm 1,2$	0,250	0,037*
Індекс активності нейтрофілів стимульований, од.	$1,3 \pm 0,2$	0,115	0,342
Лізосомально-катіонні білки, од.	$1,7 \pm 0,2$	-0,093	0,443
IgA г/л	$1,3 \pm 0,03$	-0,150	0,216
IgM, г/л	$0,9 \pm 0,03$	0,089	0,463
IgG, г/л	$10,3 \pm 0,1$	0,068	0,578

Примітка: *P<0,05.

достовірний зворотний зв'язок з абсолютною кількістю CD8-лімфоцитів, абсолютною кількістю CD25-лімфоцитів; прямий зв'язок — зі стимульованим НСТ-тестом (табл. 3).

Обговорення

Таким чином, у дослідженні виявлено вірогідне підвищення рівня ТСЛП у дітей із важким перебігом БА. Негативний вплив цитокину на перебіг хвороби підтверджується наявністю вірогідної зворотної кореляції між рівнем ТСЛП та спірографічним показником важкості ураження дихальних шляхів — ОФВ1. Отримані дані збігаються зі спостереженнями багатьох науковців (Ying S., 2008, 2015; Masuko H., 2011), але привертає увагу відсутність прямих кореляційних зв'язків рівнів ТСЛП із наростанням важкості хвороби [21,29,30]. Так, при інтермітуючій, легкій та середньоважкій персистуючих формах БА рівень ТСЛП не тільки не підвищено, але й вірогідно знижено у 2–3 рази порівняно з групою контролю. Виявлену закономірність можна пояснити з позиції існування окремого фенотипу важкої БА, що асоційований з ТСЛП.

Більшість авторів пов'язують механізм дії ТСЛП при формуванні алергічних хвороб з ініціацією імунної відповіді у напрямку хелперів Th2 з наступною секрецією ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, GM-CSF і підвищенням рівня ІgE [8,18,17,19,20]. У нашому дослідженні не виявлено кореляційних зв'язків (кореляція Спірмена) рівнів ТСЛП та ІgE, а також не встановлено вірогідних відмінностей рівнів ТСЛП у дітей залежно від наявності atopії. Наші дані збігаються з результатами дослідження E.V. Lee (2010), який також відмічав підвищений рівень ТСЛП при алергічних хворобах (зокрема при АД) незалежно від рівнів ІgE. Також отримані дані підтверджують спостереження N. Salabert-Le Guen (2018), який виявив, що ТЛСП не активує базофіли, тобто відповідає за розвиток алергічної реакції іншим (не ІgE-залежним) шляхом [27]. Враховуючи механізми дії ТСЛП (належить до підсімейства ІЛ-2 цитокинів, активує рецептор ІЛ-7, впливає на дозрівання популяції Т-лімфоцитів через активацію антиген-презентуючих клітин), з ним можуть бути пов'язані алергічні реакції IV (уповільненого) типу.

У більшості хворих перші клінічні прояви БА припадають на період раннього дитинства, коли БА є продовженням atopічного маршу. Нами проаналізовано рівні ТСЛП у сироватці

крові дітей залежно від строків маніфестації БА та не виявлено статистично значущих відмінностей між групами та порівняно з контролем. Можливо, найбільший вплив ТСЛП має при формуванні екзогенної форми БА на екологічно несприятливі чинники. Наприклад, Y. Nakamura (2008) та D.F. Smelter (2010) описують підвищені рівні ТСЛП у дихальних шляхах при експозиції тютюнового смогу [24].

Статистичний аналіз було проведено окремо для хворих з наявністю коморбідного стану — АД, бо саме при цій нозології Soumelis та співавт. (2002) вперше виявили імунологічними методами ТСЛП у шкірі хворого, як в гострій, так і в хронічній фазах хвороби, на відміну від біоптатів шкіри здорових людей при нікельіндукованому контактному дерматиті та при дисемінованому вовчаку. Подальші дослідження підтвердили значення ТСЛП у патогенезі АД. Так, E.V. Lee (2010) при обстеженні 232 дітей виявив вірогідно підвищені рівні ТСЛП у сироватці крові 75 дітей з atopічною (27,88 (15,92; 50,30) пг/мл) та 70 пацієнтів з неatopічною екземою (26,19 (15,54; 44,82) пг/мл) порівняно з контролем (n=87; 17,80 (12,70; 32,04) пг/мл) [21].

У нашому дослідженні АД діагностовано у шістьох дітей. Медіана рівня ТСЛП у цих дітей (36,09 (5,04; 101,63) пг/мл) була в 1,86 разу вищою, ніж у групі контролю (11,76 (5,22; 21,57) пг/мл), вона була навіть у 1,3 разу вищою, ніж у дітей із дослідження E.V. Lee (2010), але без вірогідної різниці між групами. Відсутність вірогідної різниці можна пояснити як незначною кількістю хворих, так і значними коливаннями рівня даного медіатора у хворих — від 4,5 пг/мл до 149,01 пг/мл, що ще раз підкреслює гетерогенність фенотипів БА та АД.

Аналогічні тенденції виявлено щодо відмінностей рівнів ТСЛП у дітей з БА та коморбідним АР. У літературі описано підвищення рівнів ТСЛП при АР. Так, Z. Mou (2009) при дослідженні 16 пацієнтів з АР виявив підвищення експресії ТСЛП на слизовій оболонці, що корелювало з рівнем ІЛ-4 [23]. Нами при вивченні сироваткових рівнів ТСЛП у 39 хворих на АР та БА виявлено підвищення рівня цитокину у 1,62 разу (13,21 (5,22; 59,69) пг/мл) порівняно з пацієнтами з БА без АР (8,13 (5,22; 19,02) пг/мл) — $P > 0,05$, але ці значення нижчі, ніж у контрольній групі.

Таким чином, отримані дані свідчать про участь ТСЛП у розвитку важкої БА. Відсутність вірогідних кореляційних зв'язків із

багатьма клінічними та параклінічними ознаками БА свідчить про плейотропність ефектів даного цитокіну. Також дослідженнями останніх років встановлено, що у людському організмі при деяких хронічних хворобах ТСЛП розщепляється ендogenous пептидазами (furin-like та carboxypeptidase N) на дві ізоформи (коротку та довгу; 10 kDa та 47 kDa відповідно), які характеризуються іншою активністю (на відміну від ТСЛП) при взаємодії з моноклеарами периферійної крові людини [6,9,25]. Наявність цього метаболізму ТСЛП також не враховувалася у дизайні дослідження.

Виконане дослідження підтверджує необхідність подальшого вивчення механізмів впливу ТСЛП, що обумовлено не тільки науково-теоретичними аспектами, але й практичними потребами, оскільки провідними фахівцями сьогодні вже вивчається можливість лікування БА із застосуванням моноклональних антитіл (препарат tezepelumab) проти ТСЛП. Так, у вересні 2017 року дві провідні фармацевтичні компанії Amgen та AstraZeneca опублікували

попередні результати дослідження PATHWAY Пв фази стосовно ефективності застосування моноклональних антитіл проти ТСЛП у 584 хворих на важку БА, що не піддавалася контролю β2-агоністами тривалої дії та помірно-високими дозами інгаляційних стероїдів. Отримані позитивні результати застосування цього першого у своєму класі біологічного препарату, що підтверджує необхідність подальших клінічних досліджень впливу, кореляцій ТСЛП з основними клініко-параклінічними знаками БА у клінічній практиці [3].

Висновки

Рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку, хворих на БА, вірогідно підвищений при важкому перебігу хвороби та при обтяженій спадковості з алергії. Встановлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки рівня ТСЛП з показниками ОФВ1, абсолютною кількістю CD8-лімфоцитів, абсолютною кількістю CD25-лімфоцитів; пряму кореляцію — з НСТ-стимульованим тестом.

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманец ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатологія та педіатрія. 1:95—99. doi 10.15574/PP.2016.65.95
2. Блинчикова МС. (2014). Клинико-иммунологические и микробиологические аспекты бронхиальной астмы у взрослых. Челябинск: 127. <https://mosmedpreparaty.ru/news/7900>.
3. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, Paquette N, Ziegler SF, Sarfati M, Delespesse G. (2007). Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 204(2):253—258. doi 10.1084/jem.20062211.
4. Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. (2005). A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med.* 202(6):829—839. doi 10.1084/jem.20050199.
5. Bjerkan L, Schreurs O, Engen SA, Jahnsen FL, Baekkevold ES, Blix JJ, Schenck K. (2015). The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide. *Mucosal Immunol.* 8(1):49—56. doi 10.1038/mi.2014.41.
6. Chauhan A, Singh M, Agarwal A, Paul N. (2015). Correlation of TSLP, IL-33, and CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory (Treg) in pediatric asthma. *J Asthma.* 52(9):868—872. doi 10.3109/02770903.2015.1026441.
7. Comeau M, Ziegler S. (2010). The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal Immunol.* 3(2):138—147. doi 10.1038/mi.2009.134.
8. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, Botti F, Mapelli M, Meller S, Kislat A, Homey B, Di Sabatino A, Sonzogni A, Viale G, Diaferia G, Gori A, Longhi R, Penna G, Rescigno M. (2015). Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 136(2):413—422. doi 10.1016/j.jaci.2015.04.011.
9. Friend SL, Hosier S, Nelson A, Foxworthe D, Williams DE, Farr A. (1994). A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol.* 22:321—8.
10. GINA Report. (2018). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
11. Global Atlas of Asthma. (2013). 196. www.eaaci.org.
12. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadóttir A, Sulem P, Jonsdóttir GM et al. (2009). Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet.* 41:342—347. doi 10.1038/ng.323.
13. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A et al. (2011). Thymic Stromal Lymphopoietin Gene Promoter Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 44(6):787—793. doi 10.1165/rcmb.2009—0418OC.
14. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K et al. (2009). Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 40(3):368—374. doi 10.1165/rcmb.2008—0041OC.
15. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, Chan-Yeung M, Sandford A, Tripp B et al. (2009). A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 124(2): 222—229. doi 10.1016/j.jaci.2009.04.018.
16. Holgate ST. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 18(5):673—683. doi 10.1038/nm.2731.
17. Ito T, Liu Y-J, Arima K. (2012). Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders—TSLP programs the «Th2 code» in dendritic cells. *Allergol Int.* 61(1):35—43. doi [10.2332/allergo-int.11-RAI-0376].
18. Kato A, Favoreto SJr, Avila PC, Schleimer RP. (2007). TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol.* 179(2):1080—1087.

20. Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, Renz H. (2017). New concepts in asthma: Clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 22(2):388—396. doi 10.1016/j.drudis.2016.11.008.
21. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. (2010). Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2(2):457—460. doi 10.1111/j.1399—3038.2009.00919.x.
22. Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. (2011). Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 6:181—189. doi [10.2147/COPD.S16383].
23. Mou Z, Xia J, Tan Y et al. (2009). Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 129(3):297—301. doi 10.1080/00016480802225884.
24. Popski JA, Klingler AI, Stevens WW, Peters AT, Hulse KE, Grammer LC, Schleimer RP, Welch KC, Smith SS, Sidle DM, Conley DB, Tan BK, Kern RC, Kato A. (2017). Proprotein convertases generate a highly functional heterodimeric form of thymic stromal lymphopoietin in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 139(5):1559—1567.e8. doi 10.1016/j.jaci.2016.08.040.
25. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM et al. (2001). Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*. 167(1): 336—343.
26. Salabert-Le Guen N, Hemont C, Delbove A, Poli C, Braudeau C, Fantou A et al. (2018). Thymic stromal lymphopoietin does not activate human basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 141(4):1476—1479.e6. doi 10.1016/j.jaci.2017.11.012.
27. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G et al. (2002). Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 3(7):673—680. doi 10.1038/ni805.
28. Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A, Marone G. (2018). Thymic stromal lymphopoietin isoforms, inflammatory disorders, and cancer. *Front Immunol*. 9: 1595.
29. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, Zhang G, Gu S, Gao Z, Shamji B, Edwards MJ, Lee TH, Corrigan CJ. (2008). Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 181(4):2790—2798.
30. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K et al. (2005). Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 174(12):8183—8190.
31. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME et al. (2005). Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat. Immunol*. 6(10):1047—1053. doi 10.1038/ni1247.

Сведения об авторах:

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.
Кожина Ольга Сергеевна — аспирант каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.
 Статья поступила в редакцию 21.05.2018 г., принята к печати 30.10.2018 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 616.2-036.87-053.2:612.017.1:[616.329-002-02:616.33-008.17]

**Т.В. Починок¹, О.В. Журавель¹, О.В. П'янкova²,
С.С. Воронина², Л.В. Стамболі³**

Особенности физического развития та иммунологической реактивности у детей с рецидивной респираторной патологией при сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной хворобі

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Дитяча клінічна лікарня №9 Подільського району м. Києва, Україна

³ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):27-33; doi 10.15574/SP.2018.95.27

Мета: дослідити особливості фізичного розвитку та деякі показники імуннологічної реактивності у дітей пубертатного віку з рецидивною респираторною патологією при супутній гастроэзофагеальной рефлюксній хворобі (ГЕРХ) II ступеня.

Матеріали і методи. Обстежено 150 дітей віком 10–16 років з частими гострими респираторними захворюваннями (ЧРЗ). Діти були розподілені на три групи: перша група (90 осіб) з частими респираторними захворюваннями (ЧРЗ) при коморбідному перебігу з ГЕРХ II ст., друга група (30 осіб) — діти з ЧРЗ без ГЕРХ та третя, контрольна, група (30 осіб) практично здорових дітей. У всіх дітей була проведена оцінка фізичного розвитку за методом центильних стандартів: розподіл росту та маси тіла залежно від віку дитини. Дослідження стану імуннологічної реактивності включало в себе визначення показників функціональної активності нейтрофілів периферичної крові за даними фагоцитозу та НСТ-тесту, визначення концентрації у сироватці крові та слині основних класів імуноглобулінів (G, A, M) та додатково в слині — рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA). Особливо визначався вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові.

Результати. Серед дітей з ЧРЗ на тлі ГЕРХ відмічається зріст вище середнього у 80% випадків, недостатність маси тіла — у 75,6%, що відповідає вищому за середній дисгармонійному фізичному розвитку у 74,4% обстежених. Виявлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, а саме достовірне зниження активності фагоцитозу та зменшення резервних можливостей нейтрофілів за умов їх стимуляції ($p < 0,01$), яке більш притаманне дітям з ЧРЗ на тлі ГЕРХ. У дітей з ЧРЗ 1-ї та 2-ї груп встановлено вірогідне підвищення вмісту ЦІК та концентрації IgG ($p < 0,01$), більш виразне за супутньої ГЕРХ. Верифіковано достовірне зниження параметрів місцевого імунітету за вмістом sIgA, IgA ($p < 0,05$) на тлі підвищення рівня IgG у слині ($p < 0,01$) при супутній ГЕРХ.

Висновки. Проведене дослідження дозволяє включити дітей з ЧРЗ на тлі ГЕРХ у групу «адапційного ризику» з метою розробки певних профілактичних та терапевтичних заходів для удосконалення методів реабілітації з урахуванням виявлених змін у стані імунної системи обстежених дітей.

Ключові слова: діти, що часто хворіють, гастроэзофагеальная рефлюксна хвороба, фізичний розвиток, фагоцитоз, НСТ-тест, імуноглобуліни класу G, A, M, ЦІК, sIgA.

Features of physical development and immunological reactivity in children with recurrent respiratory pathology with concomitant gastroesophageal reflux disease

T.V. Pochinok¹, O.V. Zhuravel¹, O.V. Pyankova², S.S. Voronina², L.V. Stambolj³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Children's Clinical Hospital Podilskyi District m. Kyiv, Ukraine

³SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Objective: to investigate the features of physical development and some indicators of immunological reactivity in children of pubertal age with recurrent respiratory pathology with concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD) of grade II.

Patients and methods. 150 children aged 10–16 years with frequent respiratory diseases (FRD) were examined. All children were divided into three groups: the first group (90 persons) with frequent respiratory diseases (FRD) with GERD II degree, the second group (30 persons) — children with FRD without GERD and the third control group (30 persons) of practically healthy children. All children were evaluated for physical development by the method of centile standard: distribution of height and body weight, depending on the age of the child. Immunological reactivity investigation state included determination of indicators of functional activity of peripheral blood neutrophils according to phagocytosis and NBT tests, determination of serum and saliva concentrations of the major classes of immunoglobulins (G, A, M) and, in addition, in saliva, the level of secretory immunoglobulin A (sIgA). Separately the level of circulating immune complexes (CIC) in serum was determined.

Results Among children with FRD and GERD growth retardation was observed in 80% of cases, body weight retardation — 75.6% which corresponds to disharmonious physical development above average at 74.4% of the examined. The inhibition of phagocytic activity of neutrophils was revealed, namely, a significant decrease in the activity of phagocytosis and reduction of reserve capacity of neutrophils under conditions of their stimulation ($p < 0.01$), which is more common in children with FRD and GERD. In group of children with FRD in the 1st and 2nd groups, there is an increase in the content of circulating immune complexes and IgG concentration ($p < 0.01$) was revealed, which is more pronounced in children with concomitant gastroesophageal reflux disease. A probable decrease in the parameters of local immunity for the content of sIgA, IgA ($p < 0.05$) was verified with the increase of IgG level in saliva ($p < 0.01$) with concomitant gastroesophageal reflux disease.

Conclusions. The study allows children with FRD and GERD to be included in the «Adaptive Risk» group in order to develop certain preventive and therapeutic measures to improve the methods of rehabilitation of ARD in children with FRD n taking into account the changes that have been identified in the state of the immune system of the examined children.

Key words: children with FRD, gastroesophageal reflux disease, physical development, phagocytosis, NBT-test, immunoglobulins of class G, A, M, CIC, sIgA.

Особенности физического развития и иммунологической реактивности у детей с рецидивирующей респираторной патологией при сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Т.В. Починок¹, Е.В. Журавель¹, А.В. П'янкova², С.С. Воронина², Л.В. Стамболі³

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Детская клиническая больница №9 Подольского района г. Киева, Украина

³ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель: исследовать особенности физического развития и некоторые показатели иммунологической реактивности у детей пубертатного возраста с рецидивирующей респираторной патологией при сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) II степени.

Пациенты и методы. Обследовано 150 детей в возрасте 10–16 лет с частыми острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Дети были разделены на три группы: первая группа (90 человек) с частыми респираторными заболеваниями (ЧРЗ) при коморбидном течении ГЭРБ II ст., вторая группа (30 человек) — дети с ЧРЗ без ГЭРБ и третья, контрольная, группа (30 человек) практически здоровых детей. У всех детей была проведена оценка физического развития по методу центильных стандартов: распределение роста и массы тела в зависимости от возраста ребенка. Исследование состояния иммунологической реактивности включало в себя определение показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови по данным фагоцитоза и НСТ-теста, определение концентрации в сыворотке крови и слюне основных классов иммуноглобулинов (G, A, M) и дополнительно в слюне — уровня секреторного иммуноглобулина A (sIgA). Отдельно определялось содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

Результаты. Среди детей с ЧРЗ на фоне ГЭРБ отмечается рост выше среднего в 80% случаев, недостаточность массы тела — в 75,6%, что соответствует выше среднего дисгармоничному физическому развитию у 74,4% обследованных. Выявлено угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, а именно достоверное снижение активности фагоцитоза и уменьшение резервных возможностей нейтрофилов в условиях их стимуляции ($p < 0,01$), которое более присуще детям с ЧРЗ на фоне ГЭРБ. У детей с ЧРЗ 1-й и 2-й групп установлено достоверное повышение содержания ЦИК и концентрации IgG ($p < 0,01$), более выраженное при сопутствующей ГЭРБ. Верифицировано достоверное снижение параметров местного иммунитета sIgA, IgA ($p < 0,05$) на фоне повышения уровня IgG в слюне ($p < 0,01$) при сопутствующей ГЭРБ.

Выводы. Проведенное исследование позволяет включить детей с ЧРЗ на фоне ГЭРБ в группу «адаптационного риска» с целью разработки определенных профилактических и терапевтических мероприятий для совершенствования методов реабилитации с учетом выявленных изменений в состоянии иммунной системы обследованных детей.

Ключевые слова: дети, которые часто болеют, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, физическое развитие, фагоцитоз, НСТ-тест, иммуноглобулины класса G, A, M, ЦИК, sIgA.

Вступ

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) залишаються однією з найбільш актуальних проблем педіатрії та займають провідне місце у структурі патології дитячого віку. Щорічно в Україні у дітей реєструється до 65–70 тис. випадків гострої респіраторної інфекції (ГРІ) на 100 тис. населення, що у 2,7–3,2 разу вище, ніж у дорослих. Проте є група дітей, навіть підліткового віку, які хворіють на ГРЗ до 10 і більше разів на рік [4]. Визначення за J.D. Nelson «діти з рецидивною респіраторною патологією» (РРП) [16] (раніше — «діти, що часто хворіють» (ДЧХ)) застосовується для групи дітей і підлітків, у яких 60,0–80,0% пацієнтів страждають на рецидивний бронхіт, бронхіальну астму, хронічний тонзиліт, синусит, що виділена з метою диспансерного спостереження за цією категорією дітей і підлітків. Іншими словами, ДЧХ — не діагноз, а група диспансерного спостереження, до якої включають дітей із частими респіраторними захворюваннями (ЧРЗ), що виникають внаслідок транзиторних порушень у захисних системах організму [11].

Також відомо, що ГРЗ у дітей — це мультифакторна патологія, однією з ланок етіопатогенезу якої є гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота ГЕРХ у загальній популяції становить від 7 до 60%, а у дітей, за даними різних авторів, коливається від 2–4% до 8,7–49%, і цей показник щороку зростає [8,14].

Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба є хронічним рецидивним захворюванням, що має характерні стравохідні та позастравохідні прояви з різноманітними морфологічними

змінами слизової оболонки стравоходу [2]. Незважаючи на досягнення педіатричної гастроентерології, простежується стійка тенденція до подальшого збільшення поширеності цієї хвороби [3].

Дітям пубертатного віку, що страждають на позастравохідний варіант ГЕРХ, притаманний розвиток карієсу постійних зубів, хронічної патології гортані та глотки. При ендоскопічному огляді у підлітків супутня патологія гортані виявляється у 80,0%, наявність хронічного фарингіту — у 60,0%, а їх поєднання — у 48,0% хворих із цим варіантом ГЕРХ. При цьому нормалізація стану стравоходу з високим ступенем достовірності корелює з нормалізацією стану глотки та гортані [8,13,14]. Асоційовані з гастроэзофагеальним рефлюксом бронхолегеневі порушення не випадково стоять на першому місці в цьому переліку, оскільки вони часто зустрічаються в педіатричній практиці [1].

Водночас залишається дискусійним питання про стан імунологічної реактивності у ДЧХ при супутній ГЕРХ, тому що наявність ГЕРХ може впливати на продукцію імуноглобулінів імунокомпетентними клітинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба також може модифікувати стан макрофагів-резидентів, які іноді розглядають у якості одного з компонентів ретикулоендотеліальної системи ШКТ [12].

Таким чином, визначення особливостей параметрів клітинного та гуморального імунітету у дітей пубертатного віку, що часто хворіють, за поєданого перебігу з ГЕРХ є актуальним питанням, яке потребує вивчення.

Мета: дослідити особливості фізичного розвитку та деякі показники імунологічної реактивності у дітей пубертатного віку з реци-

дивною респіраторною патологією при супутній GERX II ступеня.

Матеріал і методи дослідження

Було проведено скринінгове обстеження 755 дітей віком від 10 до 16 років (середній вік $13,1 \pm 3,54$ року): 725 з рецидивною РПП, 30 – практично здорові діти. Відбір та спостереження за дітьми проведено на клінічній базі кафедри педіатрії №1 (Публічне акціонерне товариство «Українська залізниця», філія «Центр охорони здоров'я» Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №1), у Центрі первинної медико-санітарної допомоги №4 Деснянського району м. Києва та Дитячій клінічній лікарні №9 Подільського району м. Києва.

На основі поглибленого клініко-лабораторного та інструментального дослідження відібрано 150 дітей пубертатного віку, які у подальшому були включені у проспективне спостереження. Підлітки належали до групи ДЧХ з кількістю респіраторних захворювань 6–8 разів на рік, тривалістю від 8 до 18 днів (у середньому $12,8 \pm 5,41$ дня).

Серед обстежених дітей виділено три групи спостереження: діти з ЧРЗ при коморбідному перебігу з GERX II ст. (90 осіб, група 1); діти з ЧРЗ без GERX (30 осіб, група 2); контрольна група практично здорових дітей (30 осіб, група 3).

Верифікація GERX проводилась за IV Римськими критеріями [16], а також спільними рекомендаціями North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) та European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [18].

Групи були порівнянними за віковим та гендерним розподілом. Оцінка фізичного розвитку дітей була проведена за методом центильних стандартів: розподіл довжини та маси тіла залежно від віку дитини.

Матеріалом для лабораторного дослідження дітей була венозна кров та секрет ротової порожнини (слина), які забирали вранці натще. Діти були обстежені у спокійному періоді поза респіраторною патологією, не раніше 3–4 тижнів після перенесеного ГРЗ.

Для оцінки стану імунологічної реактивності організму у венозній крові дітей визначали функціональний стан фагоцитарної системи за показниками НСТ-тесту (спонтанного (%) та стимульованого (%)) і фагоцитозу (активність (%) та інтенсивність (у.о.)), вміст сироваткових імунoglobulinів (IgG, A, M, г/л), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, г/л); а також показники місцевого імунітету слизової ротової порожнини за даними IgG, IgA, IgM та секреторного IgA (sIgA) у слині.

Визначення рівня сироваткових імунoglobulinів G, A, M крові та IgG, A, M та sIgA у слині проводилося за допомогою моноспецифічних сироваток до окремих класів імунoglobulinів за методом Mancini та співавт., 1965 [15]. Уміст ЦІК визначався в модифікації В.І. Петрова та співавт., 1983 [5]. Функціональну активність нейтрофілів (кисеньзалежний метаболізм) у периферичній крові визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію [9]. Показники фагоцитозу вивчали за методом Patterson-Delfield та співавт., 1977 [17].

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

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє, m – стандартне відхилення. Достовірність різниці визнача-

Таблиця 1

Розподіл дітей за центильними номограмами росту

Центильний інтервал, %	Група 1 (n=90)		Група 2 (n=30)		Група 3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10–25	5	5,6	9	30,0	—	—
25–75	13	14,4	19	63,4**	30	100**
75–90	72	80,0*	2	6,6	—	—

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників дітей 2-ої групи $p < 0,01$; ** – різниця достовірна по відношенню до показників дітей 1-ої групи, $p < 0,01$.

Таблиця 2

Розподіл дітей за центильними номограмами маси тіла

Центильний інтервал, %	Група 1 (n=90)		Група 2 (n=30)		Група 3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10–25	68	75,6*	12	40,0	–	–
25–75	16	17,8	17	56,7**	30	100**
75–90	6	6,6	1	3,3	–	–

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників дітей 2-ої групи, $p < 0,05$; ** – різниця достовірна по відношенню до показників дітей 1-ої групи, $p < 0,01$.

ли за допомогою t-критерію Стьюдента для параметричних даних. Достовірність різниці частотного розподілу визначали за критерієм χ^2 з поправкою Фішера. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними [6].

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні оцінки особливостей фізичного розвитку у обстежених груп дітей виявлено, що за центильними номограмами росту в межах центильного інтервалу 75–90% переважали пацієнти 1-ї групи (ЧРЗ з ГЕРХ). Показник 1-ї групи дітей становив 80,0%, а 2-ї групи (ЧРЗ без ГЕРХ) – 6,6%, $p < 0,01$.

Кількість дітей у межах центильного інтервалу 25–75% у 2-й та 3-й групах вірогідно відрізнялись від 1-ї групи обстежених і, відповідно, становила: 63,4% (ЧРЗ без ГЕРХ) та 100% (група контролю), на відміну від групи ЧРЗ з ГЕРХ, що становили 14,4%, $p < 0,01$ (табл. 1).

При оцінці особливостей фізичного розвитку дітей за центильними номограмами ваги у групі ЧРЗ з ГЕРХ переважали пацієнти, які входили у центильний інтервал 10–25% (75,6%), на відміну від дітей ЧРЗ без ГЕРХ, які склали 40,0%, $p < 0,05$. Кількість обстежених

пацієнтів, які знаходяться у межах центильного інтервалу 25–75% становила 56,7% (ЧРЗ без ГЕРХ) та 100% (група контролю), що вірогідно відрізнялись від 1-ї групи обстежених дітей, відсоток яких становив 17,8%, $p < 0,01$ (табл. 2).

Таким чином, діти з ЧРЗ на тлі коморбідного перебігу ГЕРХ (1 група) мають вищий за середній дисгармонійний фізичний розвиток порівняно з ЧРЗ без ГЕРХ – 74,4% та 3,3% відповідно, $p < 0,001$. Натомість у дітей з ЧРЗ без ГЕРХ переважає середній та нижчий за середній гармонійний фізичний розвиток: 53,4% та 7,8% у 1-й і 2-й групах відповідно ($p < 0,01$) та 23,3% і 2,2% відповідно ($p < 0,05$). При оцінці фізичного розвитку за центильними номограмами росту та маси тіла виявлено, що всі діти групи контролю (100%) мають середній гармонійний фізичний розвиток (табл. 3).

Аналіз результатів проведеного імунологічного дослідження показав (табл. 4), що у дітей з ЧРЗ обох груп показники активності фагоцитозу були вірогідно зниженими відносно значень контрольної групи до $(32,9 \pm 0,6)\%$ у 1-й групі та $(35,1 \pm 1,5)\%$ у 2-й групі проти $(45,4 \pm 0,5)\%$ у контрольній групі ($p < 0,01$). Виявлено також достовірне підвищення показника інтенсивності фагоцитозу у ЧРЗ з ГЕРХ до $(9,1 \pm 0,2)$ у.о. проти $(7,1 \pm 0,2)$ у.о. у практично здорових дітей ($p < 0,01$).

Дослідження кисеньзалежного метаболізму нейтрофілів периферичної крові показало підвищення показників спонтанного (СП) та зниження стимульованого НСТ-тесту. Як видно з табл. 4, показники СП НСТ-тесту були вищими за контрольні дані в обох групах дітей з ЧРЗ, але вірогідне підвищення було притаманне тільки дітям з ГЕРХ $(20,3 \pm 0,4\%$ проти $15,7 \pm 0,3\%$, $p < 0,01$).

Таблиця 3
Оцінка фізичного розвитку обстежених дітей

Показник	Група 1 (n=90)		Група 2 (n=30)		Група 3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нижче середнього, гармонійний	2	2,2	7	23,3**	–	–
Нижче середнього, дисгармонійний	3	3,3	2	6,7	–	–
Середній, гармонійний	7	7,8	16	53,4**	30	100
Середній, дисгармонійний	6	6,7	3	10,0	–	–
Вище середнього, гармонійний	5	5,6	1	3,3	–	–
Вище середнього, дисгармонійний	67	74,4*	1	3,3	–	–

Примітка: * – різниця достовірна по відношенню до показників дітей 2-ої групи, $p < 0,001$; ** – різниця достовірна по відношенню до показників дітей 1-ої групи, $p < 0,01$; $p < 0,05$

Таблиця 4
Показники функціональної активності нейтрофілів периферичної крові у обстежених дітей

Показник	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
Активність фагоцитозу, %	$32,9 \pm 0,6^*$	$35,1 \pm 1,5^*$	$45,4 \pm 0,5$
Інтенсивність фагоцитозу, у.о.	$9,1 \pm 0,2^*$	$6,5 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,2$
НСТ спонтанний, %	$20,3 \pm 0,4^*$	$17,8 \pm 1,1$	$15,7 \pm 0,3$
НСТ стимульований, %	$29,4 \pm 0,4^*$	$28,9 \pm 1,1^*$	$35,6 \pm 0,9$
Функціональний резерв, %	$9,0 \pm 0,3^*$	$9,4 \pm 0,4^*$	$17,5 \pm 0,7$

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

Таблиця 5
Показники гуморального імунітету у дітей, М±m

Показник, г/л	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
IgG	13,80±0,62*,**	11,40±0,54*	9,45±0,13
IgA	2,15±0,45	1,81±0,19	1,89±0,08
IgM	1,78±0,24	1,51±0,26	1,64±0,09
ЦІК	0,032±0,004*	0,029±0,002*	0,020±0,001

Примітка: * – достовірність різниці з показниками здорових дітей, p<0,01; ** – різниця достовірна з показниками 2-ї групи, p<0,05.

Отримані результати можуть свідчити про компенсаторну реакцію та напругу проти-інфекційного захисту організму дитини з ЧРЗ та, особливо, за наявності ГЕРХ.

Водночас у групах спостереження достовірно нижчими (p<0,01), ніж у контрольній, були значення стимульованого НСТ-тесту, які в межах груп були майже однаковими і становили (29,4±0,4)% та (28,9±1,1)% відповідно проти (35,6±0,9)%. Також у ЧРЗ, і при супутній ГЕРХ, і без неї, відмічено достовірне зниження (p<0,01) показників фагоцитарного резерву (різниця між СТ та СП): 1-а група – (9,0±0,3)%, 2-а – (9,4±0,4)%, контроль – (17,5±0,7)%.

Слід зазначити, що у формуванні імунологічної реактивності важливу роль відіграє потужна мережа макрофагів-резидентів, які іноді розглядають у якості одного з компонентів ретикулоендотеліальної системи. Макрофаги-резиденти селективно захоплюють та нейтралізують ендотоксини кишкової мікрофлори, які всмоктуються з просвіту кишечника та з кров'ю портальної вени досягають печінки [10]. Можна припустити, що за наявності супутньої ГЕРХ порушується як локальна, так і загальна імунологічна реактивність, що підтверджується параметрами фагоцитарної активності клітин крові дітей з ЧРЗ за наявності ГЕРХ.

Імунологічні порушення у дітей з ЧРЗ залежно від наявності ГЕРХ підтверджувались також суттєвою різницею у показниках специфічного імунітету. Дані про стан гуморальної ланки імунітету у обстежених дітей відображені в таблиці 5. У дітей 1-ї та 2-ї груп спостерігалось достовірне підвищення концентрації IgG у сироватці крові порівняно з даними контрольної групи (13,80±0,62 г/л та 11,40±0,54 г/л проти 9,45±0,13 г/л відповідно, p<0,01). Зауважимо, що концентрація IgG була вищою у дітей з ЧРЗ та ГЕРХ (p<0,05).

Водночас встановлено, що рівні IgA та IgM майже не змінювались. Відмічена лише тенден-

ція до підвищення вмісту IgA у дітей із супутньою ГЕРХ (p>0,05). Отримані результати можуть свідчити про напругу даної ланки імунітету, зумовлену наявністю хронічних вогнищ інфекції, які обтяжують перебіг основного захворювання та, напевно, сприяють хронізації і поширенню процесу. На користь останнього свідчить вірогідне підвищення загального вмісту ЦІК, що відображає антигенне перевантаження організму і спостерігається як при інфекційних, так і при аутоімунних процесах. Так, у дітей 1-ї та 2-ї груп концентрація ЦІК становила 0,032±0,004 г/л та 0,029±0,002 г/л відповідно проти 0,020±0,001 г/л у контрольній групі (p<0,05, p<0,01). Таким чином, у дітей з ГЕРХ збільшення вмісту ЦІК, як маркера запальної відповіді, може сприяти розвитку патологічних реакцій у різних органах та системах організму, а також призводити до ушкодження ендотелію шлунково-кишкового тракту, розвитку ендотеліальної дисфункції судин тощо.

Результати вивчення показників місцевого імунітету слизової ротової порожнини у дітей з ЧРЗ та здорових дітей показано у табл. 6. Спостерігалось достовірне зниження концентрації IgA у 1-й та 2-й групах – (0,034±0,004) г/л та (0,040±0,004) г/л відповідно проти (0,095±0,005) г/л у контрольній групі (p<0,01). Але тільки у дітей з ЧРЗ та ГЕРХ вміст sIgA у слині був достовірно нижчим порівняно з групою контролю (0,57±0,09 г/л та 0,90±0,12 г/л, p<0,05). Водночас вміст IgG реактивно збільшувався у дітей 1-ї та 2-ї групи порівняно з даними контрольної групи (p<0,01).

Однак у слині дітей усіх груп не було виявлено IgM, що свідчить про відсутність гострого запального процесу у період обстеження.

Таким чином, виявлені закономірності розподілу локальних факторів свідчать про недостатність місцевого захисту на рівні слизової ротової порожнини. Причиною такого стану, за даними деяких авторів [7], може бути порушення складу глікопротеїнів, які в секреторних зонах слинних залоз у нормі приєднуються

Таблиця 6
Показники місцевого імунітету в слині обстежених дітей, М±m

Показник, г/л	Група 1 (n=90)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)
sIgA	0,57±0,09*	0,73±0,13	0,90±0,12
IgG	0,064±0,002**	0,060±0,004**	0,034±0,002
IgA	0,034±0,004**	0,040±0,004**	0,095±0,00

Примітка: * – різниця достовірна з показниками здорових дітей, p<0,05; ** – різниця достовірна з показниками здорових дітей, p<0,01.

до IgA та забезпечують його стійкість до агресивної дії протеаз запальних ексудатів та мікроорганізмів. Можливо припустити, що за рахунок незрілості секреторного компоненту синтезується неповноцінна молекула sIgA і, як наслідок, зменшується період життя sIgA у біологічних рідинах організму дитини, реєструється низький вміст його в слині дітей з ГЕРХ та на тлі підвищення рівня IgG сприяє хронізації запальних процесів не тільки на локальному, але й на системному рівнях.

Таким чином, за даними аналізу фізичного розвитку було встановлено, що у дітей з ЧРЗ при супутній ГЕРХ низький фізичний розвиток зустрічається у 40,0% випадків, дисгармонійний розвиток за рахунок низької маси відзначений — у 15,6%, дисгармонійний за рахунок низького росту — у 13,3%. Тобто низький та дисгармонійний фізичний розвиток визначається не лише генотипом, але й багато в чому залежить від факторів зовнішнього середовища. Зокрема у дітей з ЧРЗ та ГЕРХ супутньому гастроєзофагеальному рефлюксу належить найважливіша роль у реалізації адаптаційного процесу. Проведене дослідження дозволяє включити дітей з ЧРЗ та ГЕРХ у групу «адаптаційного ризику» і рекомендувати комплексну оцінку несприятливих біосоціальних факторів, показників вегетативного гомеостазу та психологічних особливостей для розробки оздоровчих заходів персонально для кожного хворого.

Імунний дисбаланс у дітей з ЧРЗ на тлі ГЕРХ, на нашу думку, підтримується дисбіотичними порушеннями на рівні слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та кишечника, тому розвиток дисбіозу у таких дітей

супроводжується виснаженням резервних можливостей системи імунітету і дестабілізацією її гомеостазу.

Висновки

Серед дітей, що часто хворіють на ГРЗ на тлі ГЕРХ, відповідно до показників центильних номограм відмічається: зріст вище середнього у 80% випадків, недостатність маси тіла — у 75,6%, що, в свою чергу, обумовлює вище середнього дисгармонійний фізичний розвиток у 74,4% обстежених пацієнтів.

Стан фагоцитарної ланки імунітету у дітей з ЧРЗ супроводжується пригніченням функціональної активності нейтрофілів периферичної крові відносно групи практично здорових дітей, що, в свою чергу, сприяє накопиченню ЦІК за рахунок порушення їх елімінації, але такі зміни більш притаманні дітям з ЧРЗ та ГЕРХ.

Зміни в імунній системі у дітей, що страждають на повторні ГРЗ на тлі ГЕРХ, проявляються зниженням показників місцевого імунітету слизових оболонок ротової порожнини (sIgA та IgA) на тлі підвищення IgG у слині та сироватці крові, що є одним із предикторів розвитку хронічних запальних процесів у слизових оболонках дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, проведене дослідження дозволяє включити дітей з ЧРЗ та супутньою ГЕРХ у групу «адаптаційного ризику» з метою розробки профілактичних та терапевтичних заходів для удосконалення методів реабілітації з урахуванням виявлених змін у стані імунної системи обстежених дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астафьев АВ, Мельникова ИЮ, Баиров ВГ. (2011). Комплексное лечение гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени у детей. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 3; 2:79–85.
2. Бельмер СВ, Хавкин АИ. (2003). Гастроэнтерология детского возраста. Москва: Медпрактика:360.
3. Гордеева ЕН, Выборнова НВ, Чемоданов ВВ и др. (2001). Иммунологические аспекты гастроудоденальной патологии у детей. Материалы IX съезда педиатров России Детское здравоохранение России: стратегия развития, 19–22 февраля 2001 г. Москва:149–150.
4. Иванова НА. (2008). Часто болеющие дети. Русский медицинский журнал.4:183. http://www.rmj.ru/articles_5805.htm.
5. Петров ВИ, Ананченко ВГ, Ишмухаметов АА и др. (1983). Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции. Иммунология.3:57–59.
6. Реброва ОЮ. (2004). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа-сфера: 312.
7. Романенко ЕГ. (2012). Состав гликопротеинов ротовой жидкости у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Український стоматологічний альманах. 2;2:27–40.
8. Солдатский ЮЛ, Погосова ИЕ, Завикторина ТГ и др. (2009). Клинические корреляции между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и состоянием глотки и гортани у детей. Педиатрическая фармакология. 6; 3:23–28.
9. Bellinati-Pires R, Carneiro-Sampaio MM, Colletto GM. (1992, May-Jun). Functional evaluation of human neutrophils. Is the bactericidal activity correlated with nitroblue tetrazolium reduction? J Investig Allergol Clin Immunol. 2(3):146–53.
10. Cheng CM, Hsieh CC, Lin CS et al. (2010). Macrophage activation by gastric fluid suggests MMP involvement

- in aspiration-induced lung disease. Immunobiology. 215:173–181.
11. Kang SY, Kim GW, Song WJ et al. (2016). Chronic cough: a literature review on common comorbidity. Asia Pac Allergy. 6;4:198–206.
 12. Kelly EA, Parakininkas DE, Werlin SL et al. (2013). Prevalence of pediatric aspiration-associated extraesophageal reflux disease. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 139(10):996–1001.
 13. Komleva NE, Marjanovsky AA, Danilov AN et al. (2017). The novel approaches to the rehabilitation of the patients presenting with gastroesophageal reflux disease and co-morbid pathology. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 94; 2: 20–23.
 14. Leason SR, Barham HP, Oakley G et al. (2017). Association of gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. Rhinology. 55; 1:3–16.
 15. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 2;3:235–254.
 16. Nelson JD, McCracken GHJr. (2009). The pediatric infectious disease journal(r) newsletter: march 2009. Pediatr. Infect. Dis. J. 28(3):5–6.
 17. Patterson-Difield and Lehrer PI. (1977). A simple microscopic method for identifying and quantitation phagocytic cells in vitro. J Immunol Meth. 18:377–379.
 18. Rosen R. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN. 66: 516–554.
 19. Schmulson M. (2018). How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. Curr Opin Gastroenterol. 34(4):258–265.

Сведения об авторах:

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Журавель Елена Валентиновна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Н. Коцюбинського, 8-А; тел. (044) 465-17-89.

Пьянкова Александра Васильевна — к.мед.н., гл. врач Детской клинической больницы №9 Подольского р-на г. Киева.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Воронина Светлана Степановна — к.мед.н., зав. гастроэнтерологического отделения №4 Детской клинической больницы №9 Подольского р-на г. Киева.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Стамболи Людмила Вениаминовна — к.б.н., ст.н.с. лаборатории иммунологии ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 17.05.2018 г., принята к печати 29.10.2018 г.



Main topics:

- Lung ultrasound in paediatrics and neonatology
- Point-of care ultrasound in NICU and PICU care

Abstract Submission Deadline:

January 15, 2019

5 good reasons to attend this congress

- Learn the latest achievements and discoveries in line with ultrasound
- Learn how lung ultrasound is changing NICU and PICU care
- Present your scientific work and experience in lung ultrasound for critically ill patients
- Discover how you can learn and improve your lung ultrasound skill with appropriate courses
- Meet the world's renowned critical care in lung ultrasound

More information: <https://www.mcscientificevents.eu/firstlaunch>

УДК 616.71.-007.23:551.3

Л.І. Сеньківська

Програма виявлення дефіциту гормону росту у дітей Одеського регіону

Одеський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):34-38; doi 10.15574/SP.2018.95.34

Мета: розробка програми діагностики дефіциту гормону росту (ДГР) та покращення виявлення захворювання у дітей Одеського регіону.

Матеріали і методи. Вивчалися результати обстеження диспансерної групи дітей з ДГР за даними медичних амбулаторних карт відділення нефрології з ендокринологічними ліжками та поліклінічного відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні (ООДКЛ) за 2016–2017 рр.

Результати. Клінічне та епідеміологічне дослідження дітей Одеського регіону свідчить про неповну діагностику патологічної низькорослості та інших захворювань, потенційно пов'язаних з низьким зростом. Основними причинами низькорослості були ендокринопатії, серцева, респіраторна, шлунково-кишкова, ниркова патологія, спадкові захворювання, психосоціальні фактори та ідіопатичний малий зріст. Була розроблена і впроваджена програма виявлення ДГР у дітей Одеського регіону, результатом якої стало суттєве покращення виявлення ДГР у дітей. Програма включала 3 розділи: інформаційний, методологічний і практичний. У результаті виконання програми виявлення ДГР у дітей значно покращилося. У 2017 році в ендокринологічному центрі ООДКЛ спостерігалось 62 дитини з ДГР. Загальна захворюваність склала 13,54 на 100,000, зустрічаємість — 1:7384. Співвідношення між хлопчиками та дівчатками із ДГР склало 3,1:1. Була виявлена значна гетерогенність поширеності ДГР, пов'язана із зонами проживання в Одеській області (ДГР-пов'язані біогеохімічні провінції).

Висновки. Розробка програми діагностики ДГР і дослідження ДГР-пов'язаних біогеохімічних провінцій Одеського регіону дозволили поліпшити стратегію менеджменту дітей з ДГР.

Ключові слова: дефіцит гормону росту, діти, захворюваність, поширеність, біогеохімічні провінції.

The program of growth hormone diagnosis and improve identification of the disease in Odessa region

L.I. Senkivska

Odessa National Medical University, Ukraine

The objective is to develop the program of growth hormone deficiency (GHD) diagnosis and improve identification of the disease in children of the Odessa region.

The study material has been presented by data of examinations the dispensary group of children with GHD, reflected in outpatient cards in of the Department of Nephrology with endocrinological beds and the outpatient department of the Odessa Regional Children's Clinical Hospital.

Results. The clinical and epidemiological examination of children in Odessa region demonstrate underdiagnosis of pathologic causes of short stature and other conditions potentially associated with poor growth. The main causes of short stature were endocrinopathies, cardiac pathology, respiratory pathology, gastrointestinal pathology, renal diseases, hereditary diseases, psychosocial short stature. idiopatic short stature. The program of GHD diagnosis in children of the Odessa region has been developed and implemented. The program includes 3 section: information; methodological and practical. As a result of the program diagnosis of pediatric GHD significantly improved. In 2017 62 children with dwarfism, caused by a growth hormone deficiency (GHD) were supervised in the endocrinology center of ORCCH. The prevalence of disease was 1:7384, and total incidence GHD was 13.54 cases per 100,000 children. 62 children with GHD included 47 boys and 15 girls (ratio 3.1:1). Marked heterogeneity of GHD occurrence in Odessa region associated with places of patient's residence (*DGR-related biogeochemical provinces*) has been revealed.

The conclusion. The development of the GHD diagnosis program and research of DGR-related biogeochemical provinces in the Odessa region permitted to improve the strategies of pediatric GHD management.

Key word: growth hormone deficiency, children, morbidity, prevalence, biogeochemical provinces.

Программа выявления дефицита гормона роста у детей Одесского региона

Л.И. Сеньковская

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цель: разработка программы диагностики дефицита гормона роста (ДГР) и улучшение выявляемости заболевания у детей Одесского региона.

Материалы и методы. Изучались результаты обследования диспансерной группы детей с ДГР по данным медицинских амбулаторных карт отделения нефрологии с эндокринологическими койками и поликлинического отделения Одесской областной детской клинической больницы (ООДКБ) за 2016–2017 гг.

Результаты. Клиническое и эпидемиологическое исследование детей Одесского региона свидетельствует о неполной диагностике патологической низкорослости и других заболеваний, потенциально связанных с низким ростом. Основными причинами низкорослости были эндокринопатии, сердечная, респираторная, желудочно-кишечная, почечная патология, наследственные заболевания, психосоциальные факторы и идиопатический малий рост. Была разработана и внедрена программа выявления ДГР у детей Одесского региона, результатом которой стало существенное улучшение выявляемости ДГР у детей. Программа включала 3 раздела: информационный, методологический и практический. В результате выполнения программы выявление ДГР у детей существенно улучшилось. В 2017 г. в эндокринологическом центре ООДКБ наблюдалось 62 ребенка с ДГР. Общая заболеваемость составила 13,54 на 100,000, встречаемость — 1:7384. Соотношение между мальчиками и девочками с ДГР составило 3,1:1. Была обнаружена значительная гетерогенность распространенности ДГР, связанная с зонами проживания в Одесской области (ДГР-связанные биогеохимические провинции).

Выводы. Разработка программы диагностики ДГР и исследование ДГР-связанных биогеохимических провинций Одесского региона позволили улучшить стратегию менеджмента детей с ДГР.

Ключевые слова: дефицит гормона роста, дети, заболеваемость, распространенность, биогеохимические провинции.

Вступ

Своєчасна діагностика дефіциту гормону росту (ДГР) та інших варіантів затримки росту у дітей має велике медико-соціальне значення з огляду на значну захворюваність, поширеність, можливість інвалідизації та зниження якості життя. Неповне виявлення порушень ростового розвитку в Україні, у тому числі в Одеському регіоні, знаходить відображення в неповноті і фрагментарності статистичного моніторингу проблеми, а також порівняльній оцінці наявних даних з показниками міжнародної статистики. За нашими даними, у 2016 р. в Україні загальна захворюваність склала 11,5, а поширеність — 1:8700 [1]. Ці дані можна порівняти з показниками Росії [2] та Індії [8], проте вони значно нижчі порівняно з показниками економічно розвинених країн [6]. За результатами проведеного в Данії національного дослідження, середня частота ДГР у дитинстві становить 2,58 випадку на 100 000 населення серед пацієнтів чоловічої статі і 1,7 випадку на 100 000 населення серед пацієнтів жіночої статі. Поширеність і демографічні параметри розпочатого у дитинстві ДГР в Бельгії в період 2009–2014 рр. оцінювалися як 1:5600. Походження ДГР було ідіопатичним у 41% пацієнтів, вродженим — у 20% і набутим — у 7%, при цьому у всіх категоріях спостерігалось переважання пацієнтів чоловічої статі [9].

З 2016 року в Одеському регіоні загальна захворюваність на ДГР склала 9,5, а поширеність — 1:10 580 [1].

Мета дослідження: аналіз причин неповної діагностики різних варіантів низькорослості та розробка програми своєчасного виявлення ДГР у дітей Одеського регіону.

Матеріал і методи дослідження

Поширеність ДГР в Одеському регіоні вивчалася за даними обстеження диспансерної групи дітей з порушенням росту, відображеними у медичних амбулаторних картах (форма-025/0) відділення нефрології з ендокринологічними ліжками та поліклінічного відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні (ООДКЛ).

Було застосовано наступні методи. Клініко-параклінічне обстеження з проведенням ауксологічних вимірювань здійснювалось на основі положень доказової медицини [3–5].

Загальна захворюваність розраховувалася за формулою:

$$\frac{\text{Число усіх зареєстрованих хворих з ДГР} \times 10\,000}{\text{Середньорічна чисельність дитячого населення}}$$

Поширеність захворювання визначалась за співвідношенням між кількістю хворих дітей та дитячим населенням адміністративного регіону.

Статистична та графічна обробка матеріалу виконувалася з використанням програми Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз причин недостатньої діагностики різних видів низького зросту у дітей Одеського регіону виявив наступне. У зв'язку з незавершеною процесів реформування системи надання допомоги дитячому населенню, у тому числі на рівні лікаря первинної ланки, досить часто первинна медико-санітарна допомога і спостереження здійснюються сімейними лікарями, які не мають спеціальної педіатричної підготовки. На рівні амбулаторно-поліклінічної ланки проявляється недостатня налаштованість на своєчасне виявлення і фіксацію у медичній документації встановленого зразка показників фізичного і, особливо, ростового розвитку. Виявлена неповна інформованість про сучасні принципи і методи діагностики ДГР та інших варіантів низькорослості. Встановлений низький рівень інформованості та медичної свідомості населення регіону відносно причин низького зросту і принципів ведення даного контингенту хворих.

На підставі проведеного аналізу спільно з Управлінням охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації була розроблена і впроваджена програма виявлення ДГР у дітей Одеського регіону. Її виконанню сприяла участь у проведенні шістьох міжнародних клінічних дослідженнях, які були схвалені Експертним центром МОЗ України. Програма включала наступні розділи:

1. Інформаційне забезпечення.
2. Організаційно-методична робота.
3. Лікувально-діагностичні та диспансерні заходи.

Основним інструментом інформаційного забезпечення сімейних лікарів та педіатрів Одеського регіону стало проведення щомісяця днів лікарів-педіатрів, які проводяться спільно

з Департаментом охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації, а також щомісячні засідання Одеської асоціації лікарів-педіатрів і неонатологів, що проводяться спільно з Департаментом охорони здоров'я Одеської міської ради. Інформація про сучасну концепцію ведення низькорослих дітей надавалася співробітниками кафедри педіатрії №1 Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), українськими та зарубіжними лікарями-ендокринологами, організаторами охорони здоров'я. Актуальна інформація систематично була представлена на щорічних науково-практичних конференціях «Нові технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячених пам'яті академіка Б.Я. Резніка і внесена до реєстру МОЗ України та НАМН України. У рамках проведення клінічних досліджень здійснювалися короткострокові тренінги співробітників відносно проблем замісної терапії у дітей з ДГР. Організаційно-методична робота здійснювалася в координації з міськими та обласними департаментами охорони здоров'я і була спрямована на впровадження сучасних технологій ведення дітей з ДГР. Поліклінічному та нефрологічному з ендокринологічними ліжками відділеннях ООДКЛ і кафедрі педіатрії №1 ОНМедУ були доручені координація і проведення лікувально-діагностичних і диспансерних заходів, постановка остаточного діагнозу ДГР на основі сучасних діагностичних критеріїв, організація і здійснення диспансерного обліку, лікарської експертної оцінки, включення хворих дітей у програми безкоштовного надання рекомбінантного гормону росту.

Особливості регіональної структури низькорослості були вивчені за результатами аналізу амбулаторних карт дитячого контингенту консультативного поліклінічного відділення ООДКЛ. У 2016 р. з 76932 дітей, які перебували під спостереженням, 448 були ідентифіковані як низькорослі (0,58%). У 2017 р. низькорослість була виявлена у 450 дітей із 76528 (0,59%). Ці дані опосередковано відображають недостатнє регіональне виявлення низькорослості, що становить у дитячій популяції 1–2,5–5% згідно з міжнародними статистичними даними.

Структура низькорослості дітей Одеського регіону наведена у табл. 1. Основними причинами низькорослості були ендокринопатії, гастроінтестинальні захворювання, респіраторні захворювання, кардіальна, ниркова та спад-

кова патології. Рідше причинами низького зросту були випадки психосоціальної низькорослості, у тому числі пов'язані з жорстоким поводженням та занедбаністю. У 2017 р. порівняно з 2016 р. збільшилася частота діагностики ідіопатичного низького зросту (з 21,7% до 25,0%), включаючи конституційну затримку росту і розв'язку та сімейний низький зріст.

У результаті реалізації програми виявлення ДГР у 2017 р. діагностовано 19 нових випадків ДГР (11 у м. Одеса, 8 – у сільських районах), що збільшило частку гіпофізарного нанізму в структурі низькорослості з 9,6% до 13,8%. Первинна захворюваність (кількість нових випадків) у 2017 р. для Одеського регіону склала 3,93 на 100 тис. населення.

В Одеському регіоні вік дітей, у якому діагностується ДГР, у 2016 р. становив $7,58 \pm 0,66$ року, у 2017 р. – $7,83 \pm 3,5$ року, що свідчить про

Таблиця 1

Структура низькорослості дітей у 2016–2017 рр. за даними консультативно-поліклінічного відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні*

Причина низькорослості	2016		2017	
	абс.	%	абс.	%
Ендокринопатії				
ГДР	43	9,6	62	13,8
Гіпотиреоїдизм	8	1,8	10	2,2
Синдром Моріака	5	1,1	6	1,3
Гіперкортицизм (синдром Кушинга)	30	6,7	24	5,4
Гастроінтестинальні захворювання				
Білково-енергетична недостатність	18	4,0	10	2,2
Запальні захворювання кишечника	8	1,8	9	2,0
Целіакія	31	6,9	32	7,1
Протеїнвтрачаюча ентеропатія	2	0,4	2	0,5
Респіраторні захворювання				
Муковісцидоз	31	7,6	40	8,9
Бронхіальна астма	25	5,6	22	4,9
Кардіальна патологія				
Хронічна серцева недостатність	32	7,1	30	6,7
Системні захворювання сполучної тканини	28	6,3	10	2,2
Ниркова патологія				
Хронічна ниркова недостатність	5	1,1	4	0,9
Нирковий тубулярний ацидоз	2	0,4	1	0,2
Спадкова патологія				
Синдром Тернера	31	6,9	34	7,6
Синдром Дауна	36	8,0	30	6,7
Мукополісахаридоз	4	1,0	2	0,5
Інші медико-біологічні причини				
Психосоціальна низькорослість (у т.ч. психологічна і фізична жорстокість, занедбаність)	9	2,0	8	1,8
Ідіопатичний низький зріст (у т.ч. сімейний низький зріст і конституціональна затримка росту і розвитку)	97	21,7	112	25,0

* Примітка: у 2016 р. число амбулаторних хворих становило 76932, у 2017 р. – 76528; кількість низькорослих у 2016 р. – 448; у 2017 р. – 450.

необхідність підвищення медичної настороженості. Як у 2016 р., так і в 2017 р. серед дітей з ДГР встановлено переважання хлопчиків над дівчатками (2,3:1,0 і 3,3:1,0 відповідно). У хлопчиків пік виявлення ДГР припадає на віковий період 5–7 років і 13–15 років, а у дівчаток – на 9–11 років.

У 2017 р. поширеність ДГР в Одеському регіоні була 1:7 384. Загальна захворюваність ДГР у 2017 р. становила 13,54 на 100 тис. дитячого населення. Виявлено регіональне переважання поширеності та загальної захворюваності ДГР (табл. 2). Для лісостепової зони цей показник склав 20,84; для степової зони – 5,90 і для задністровської зони – 13,65. У межах лісостепової зони висока загальна за-

хворюваність відзначена в Ананьївському (54,69), Окнянському (20,35) та Савранському (25,73) районах. Ці райони розташовані на території біогеохімічної провінції (БГХП), яка характеризується гравімагнітною аномалією і точковим аномальним вмістом урану, радону, міді, свинцю, ртуті, стронцію, амерцію на тлі збідненого вмісту в ґрунтах цинку, молібдену і кобальту. Наявність таких територіальних особливостей у поєднанні з підвищеною загальною захворюваністю та поширеністю ДГР дозволяє висловити гіпотезу про можливе існування ДГР-пов'язаних біогеохімічних провінцій на території Одеського регіону, які можна виявити на основі моніторингу кумулятивної зустрічаємості ДГР у дітей

Таблиця 2

Чисельність дитячого населення, загальна захворюваність та поширеність дефіциту гормону росту в адміністративних районах і географічних зонах Одеського регіону

Адміністративні райони області	Дитяче населення від 1 до 17 років			Загальна захворюваність			Кумулятивна зустрічаємість		
	хлопчики	дівчатка	усього	хлопчики	дівчатка	усього	хлопчики	дівчатка	усього
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лісостепова зона									
Ананьївський	2843	2642	5485	70,35	37,85	54,69	1:1421	1:2642	1:1828
Балтський	4280	3930	8210	23,36	0,00	12,18	1:4280	0,00	1:8210
Кодимський	2905	2700	5605	34,42	0,00	17,84	1:2905	0,00	1:5605
Подільський	6975	6354	13329	28,67	0,00	15,00	1:3487	0,00	1:6664
Окнянський	2541	2374	4915	0,00	42,12	20,35	0,00	1:2374	1:4915
Любашівський	3369	3191	6560	29,68	0,00	15,24	1:3369	0,00	1:6560
Савранський	1890	1997	3887	52,91	0,00	25,73	1:1890	0,00	1:3887
Усього по Лісостеповій зоні:	24803	23188	47991	32,25	8,63	20,84	1:3100	1:11594	1:4799
Степова зона									
Березівський	3986	3714	7700	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Великомихайлівський	3909	3816	7725	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Іванівський	3380	3221	6601	29,59	0,00	15,15	1:3380	0,00	1:6601
Миколаївський	1966	1846	3812	50,86	0,00	26,23	1:2000	0,00	1:3800
Роздільнянський	6886	6319	13205	0,00	15,83	7,57	0,00	1:6300	1:13000
Захарівський	2726	2595	5321	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ширяївський	3371	3140	6511	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Усього по Степовій зоні	26224	24651	50875	7,63	4,06	5,90	1:13112	1:24651	1:16958
Задністровська зона									
Арцизький	17142	16126	33268	39,77	0,00	20,85	1:2514	0,00	1:4796
Біляївський	13501	12791	26292	14,81	15,64	15,21	1:6750	1:6395	1:6573
Болградський	7308	6828	14136	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Білгород-Дністровський	13284	12671	25955	22,58	7,89	15,41	1:4428	1:12671	1:6488
Ізмаїльський	13171	12225	25396	15,18	0,00	7,88	1:6585	0,00	1:12698
Кілійський	5829	5436	11265	17,16	18,40	17,75	1:5829	1:5436	1:5632
Лиманський	10892	10263	21155	27,54	0,00	14,18	1:3630	0,00	1:7051
Овідіопольський	17142	16126	33268	5,83	6,20	6,01	1:17142	1:16126	1:16634
Ренійський	4126	3942	8068	24,24	25,37	24,79	1:4126	1:3942	1:4034
Саратський	5637	5241	10878	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Тарутинський	5439	5067	10506	18,39	0,00	9,52	1:5439	0,00	1:10506
Татарбунарський	4481	4423	8904	22,32	0,00	11,23	1:4481	0,00	1:8904
м. Одеса	78549	74981	153530	25,46	8,01	16,93	1:3900	1:12500	1:5900
Усього по Задністровській зоні	184388	174557	358945	20,07	6,87	13,65	1:4983	1:14546	1:7325
Усього по Одеській області (включаючи міста обл. значення)	235415	222396	457811	19,96	6,74	13,54	1:5008	1:14826	1:7384

в різних геоендемичних територіальних утвореннях.

Суттєвою проблемою первинної педіатричної допомоги виявилася неповнота і недостатня оновлюваність регіональних стандартів ростового розвитку дітей і швидкості росту. Певною мірою невисоке виявлення ДГР у дітей пов'язане з недостатньою увагою до проблеми низькоростості.

Обстеження дітей з низьким ростом на первинній ланці ускладнене традиційно меншим акцентом на вимірювання зросту як індикатора загального стану здоров'я порівняно з вимірюванням маси тіла. Сімейний лікар більше сфокусований на звичайних причинах білково-енергетичної недостатності, ніж на показниках нормального фізичного і нервово-психічного розвитку. Наслідком є гіподіагностика різних патологічних станів, що призводять до низькоростості і хронічних захворювань, які потенційно асоційовані із затримкою росту. У лікарів первинної ланки формується недостатня переконаність у необхідності рутинного застосування ауксологічних технологій і своєчасного скерування дитини на консультацію до педіатра та ендокринолога. Батьки часто звертаються по медичну допомогу у пізньому

пубертатному періоді, коли шанси дитини на поліпшення перспектив остаточного зростання вкрай обмежені.

На жаль, в Україні ще не розроблена ефективна система регіонального та державного моніторингу частоти ДГР і результатів замісної терапії, що, без сумніву, обмежує оцінку реальних масштабів проблеми. Проведення епідеміологічних досліджень дітей із низьким зростом є актуальним і невідкладним завданням. Його вирішення сприятиме розробці скринуючих програм діагностики ДГР у дітей, підвищенню професійного рівня сімейних лікарів, педіатрів та ендокринологів, зростанню обізнаності населення та покращенню комплаєнсу в процесі замісної терапії.

Висновки

Неоднорідність розподілу хворих на ДГР у різних природних зонах Одеського регіону потребує подальшого вивчення для підтвердження факту існування ДГР-пов'язаних біогеохімічних провінцій в Одеському регіоні. Цілком можлива і роль несприятливого впливу факторів БГХП на розвиток інших форм затримки росту та різної соматичної патології.

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев НЛ, Сеньковская ЛИ. (2017). Ауксологические аспекты дефицита роста у детей одесской области по данным геоэндемического анализа. Современная педиатрия. 6(86):36–40.
2. Гаврилова АЕ. (2017). Предикторы эффективности лечения гипофизарной карликовости у детей на основе ауксологических, геномных и метаболических маркеров. Москва.
3. Bozzola M, Meazza C. (2015). Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 85 (11):3990–3993.
4. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. (2016). Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr. 86:361–397.
5. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. (2014). Guideline panels should not GRADE good practice statements. Journal Clinical Epidemiology. 68:597–600.
6. Hardin DS. (2008). Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). Biologic. Targets & Therapy. 2:34–39
7. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Consortium: International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. (2016). <http://www.icped.org>.
8. Mathew John, Ekaterina Koledova, Kanakatte Mylariah Prasanna Kumar et al. (2016). Challenges in the Diagnosis and Management of Growth Hormone Deficiency in India. International Journal Endocrinology. 10:87–92.
9. Stochholm K, Gravholt CH et al. (2015). Incidence of GH deficiency — a nationwide study. European journal of endocrinology. European Federation of Endocrine Societies. 155(1):61–71.

Сведения об авторах:

Сеньковская Людмила Ивановна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, Валиховский пер., 2.

Статья поступила в редакцию 29.05.2018, принята к печати 12.11.2018.

УДК 616.12-074

А.А. Мельник

Тромбофилия у детей: что и когда необходимо тестировать

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):39-46; doi 10.15574/SP.2018.95.39

В последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости венозным тромбозом (ВТЭ) детей всех возрастных групп, а также его связь с наследственной тромбофилией, что приводит к повышению тромботических рисков. При исследовании наследственной тромбофилии наиболее распространенными тестами являются АТ III, протеин С, протеин S, фактор V Лейдена и мутация фактора II протромбина. Тестирование наследственных тромботических факторов риска должно быть индивидуализировано. Консультирование и ведение пациентов с ВТЭ и выявленными маркерами тромбофилии должен осуществлять опытный гематолог или специалист в области гемостаза.

Ключевые слова: тромбофилия, дети, венозный тромбоз, фактор риска, лабораторные методы исследования.

Thrombophilia in children: what and when is it necessary to test

А.А. Мельник

Specialized medical center «Optima-pharm», Kyiv, Ukraine

In recent decades an increase in the incidence of venous thromboembolism (VTE) and its connection with hereditary thrombophilia leading to increased thrombotic risks has been observed in children in all age categories. In the study of hereditary thrombophilia the most common tests are ATIII, protein C, protein S, factor V Leiden, and the mutation of factor II prothrombin. Testing of hereditary thrombotic risk factors should be individualized. Consultation and management of patients with VTE and identified markers of thrombophilia should be carried out by an experienced hematologist or specialist in the field of hemostasis.

Key words: thrombophilia, children, venous thromboembolism, risk factors, laboratory methods.

Тромбофілія у дітей: що і коли необхідно тестувати

О.О. Мельник

Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», м. Київ, Україна

Останніми десятиліттями спостерігається збільшення захворюваності венозним тромбоемболізмом (ВТЕ) дітей усіх вікових груп, а також його зв'язок зі спадковою тромбофілією, що призводить до підвищення тромботичних ризиків. При дослідженні спадкової тромбофілії найбільш поширеними тестами є АТ III, протеїн С, протеїн S, фактор V Лейдена і мутация фактора II протромбіну. Тестування спадкових тромботичних факторів ризику має бути індивідуальним. Консультування і ведення пацієнтів з ВТЕ і виявленими маркерами тромбофілії повинен здійснювати досвідчений гематолог або фахівець у галузі гемостаза.

Ключові слова: тромбофілія, діти, венозний тромбоемболізм, фактор ризику, лабораторні методи дослідження.

Введение

Тромбофилия — наследственное или приобретенное состояние, характеризующееся чрезмерной склонностью к тромбообразованию в кровеносных сосудах с ранним возрастным началом [13]. В классическом понимании тромбофилия не является болезнью и может проявляться в виде тромбозов или длительно протекать бессимптомно. Тромбообразование, по существу, является нормальным процессом, который препятствует избыточному истечению крови в местах повреждения сосуда. Однако когда тромботический процесс становится избыточным, тогда он представляет собой уже патологический тромбоз [10]. Несмотря на то, что тромботические состояния значительно чаще встречаются у лиц старшего возраста, наличие тромбофилии может иметь место в детском возрасте, начиная с периода новорожденности.

Распространенность

В настоящее время известно около 20 различных форм тромбофилии, которые могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов. Венозный тромбоз (ВТЭ) объединяет

два связанных друг с другом заболевания — тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии и является многофакторным заболеванием в развитии которого участвуют как наследственные, так и приобретенные факторы, в том числе тромбофилия. Венозный тромбоз все чаще встречается у детей. Так, частота тромбозов у детей в первые 6 месяцев жизни составляет 5:100 000 новорожденных [35]. В 1990-х годах зарегистрированная заболеваемость ВТЭ у детей колебалась от 0,07 до 0,14 на 10 000 в год (у взрослых — 10–15 на 10 000) и составляла 5,3 на 10 000 госпитализаций [3,12,53]. За последние десятилетия заболеваемость ВТЭ у детей значительно увеличилась [8,42]. Это увеличение наблюдается во всех возрастных категориях и приводит к развитию посттромботического синдрома у 12,4% и частых рецидивов у 8,1% пациентов [46].

История

Впервые ВТЭ был описан Briggs еще в 1905 году. Данные этого исследования обобщены F. Jordan и A. Nandorff в 1956 г. [27] (хотя и без понимания патофизиологии самого процесса). Позже в 1965 г. O. Egeberg [18] наблюдал семью из Норвегии с наследствен-

Таблица 1

Факторы риска венозного тромбоза у педиатрических пациентов

Наследственные факторы	Приобретенные факторы	
	временные/потенциально обратимые	длительные
Дефицит антитромбина III	Наличие центрального венозного катетера	Антифосфолипидные антитела
Дефицит протеина C	Травма	Врожденный порок сердца
Дефицит протеина S	Обширное оперативное вмешательство	Сосудистые/анатомические аномалии
Резистентность к активированному протеину C/фактор V Лейдена	Иммобилизация (наличие гипсовых повязок, прикованность к постели из-за болезни)	
Мутация гена протромбина G20210A	Инфекции (сепсис и др.)	
Гипергомоцистеинемия	Воспалительное заболевание кишечника	
Дисфибриногенемия	Нефротический синдром	
	Ожирение	
	Дегидратация	
	Парентеральное питание	
	Рак	
	Химиотерапия	

ным дефицитом антитромбина III (АТ III) и рекуррентным тромбозом. В этой семье 45-летняя женщина и ее 12-летний сын были одновременно госпитализированы с тромбозом нижних конечностей. Это был случай, когда впервые увидели связь между сниженной концентрацией природного антикоагулянта и наследственным тромбозом. Почти 20 лет спустя обнаружена связь между дефицитом протеина C и S и семейным тромбозом [14,25]. Первого ребенка с гомозиготным протеином C описали Н. Branson и др. в 1983 г. [9]. В 1990-х годах обнаружение резистентности к протеину C положило начало исследованию мутации фактора V (фактор Лейдена), которая представляет собой однократную замену глутаминовой аминокислоты на аспарагиновую в положении 506. Это первый изученный тромбофильный дефект, который вызывал усиление коагуляции или, правильнее сказать, снижение антикоагулянтной активности [6,55]. Точечная мутация в 3с нетранслируемой области F2 гена протромбина или F2 G20210A мутация, связанная с повышенными уровнями циркулирующего протромбина, обнаружена в 1996 году [41]. Идентификация этих и других наследственных дефектов привела к значительному увеличению количества определяемых случаев тромбофилии за последние годы [33]. В дальнейшем было открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность индивидуумов к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза. Роль многих из них продолжа-

ет изучаться, так как их истинное значение в тромбообразовании до конца не ясно.

Патогенез тромбозов у детей

Патогенез тромбозов почти всегда комплексный. Эпизоды тромбозов у детей возникают в результате сочетанного воздействия наследственных и приобретенных факторов (табл. 1).

Основными протромботическими предрасполагающими и провоцирующими факторами у детей являются:

- сосудистые катетеры;
- инфекционные заболевания;
- мальформация или повреждение сосудов;
- химиотерапия L-аспарагиназой;
- болезнь сердца;
- протезирование сердечных клапанов;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- первичный антифосфолипидный синдром;
- полицитемия;
- серповидно-клеточная анемия и другие гемоглобинопатии;
- заболевание почек;
- сахарный диабет;
- воспаление.

Для диагностики тромбофилии у детей используют:

1. Анализ клинической картины и факторов риска. Гемостазиологический анамнез ребенка и семейный анамнез.

Таблица 2

Рекомендованные лабораторные тесты для установления диагноза тромбофилии у детей

Уровень	Тромбофилия	Лабораторные тесты
Уровень I Базовая оценка для всех детей	Мутация фактора V Лейден G1691A	Полимеразная цепная реакция
	Мутация протромбина фактора II G20210A	Полимеразная цепная реакция
	Дефицит антитромбина III	Хромогенный или клоттинговый метод
	Резистентность к активированному протеину C	Хромогенный метод
	Дефицит протеина C	Хромогенный или клоттинговый метод
	Дефицит протеина S	Хромогенный или иммунологический метод определения свободного и общего протеина S
	Гомоцистеин	Хемилюминисцентный иммуноанализ
	Метилентетрагидрофолат-редуктаза, MTHFR T677T	Полимеразная цепная реакция
	Липопротеин (a)	Иммунотурбидиметрия
	Антифосфолипидные антитела	Метод ELISA и фосфолипид-зависимые клоттинговые методы
Уровень II Расширенная оценка для детей с нормальными значениями уровня I и рецидивирующим тромбозом, положительная семейная оценка тромбоза или тяжелый тромбоз	Серповидные клетки	Электрофорез гемоглобина
	Дисфибриногенемия	Концентрация фибриногена, продукты деградации фибрина. Клоттинговый метод по Клауссу, иммунологический метод, тромбиновое время
	Не 0-группа крови	Определение группы крови
	PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена I)	Метод ELISA
Уровень III Не доказанные, но возможные, маркеры тромбофилии	TFPI (ингибитор пути тканевого фактора)	Метод ELISA
	Факторы VIII, IX, XI, XII	Клоттинговый метод
	Фактор фон Виллебранда	Метод ELISA
	Полиморфизм рецепторов тромбоцитов	Метод ELISA
	Спонтанная агрегация тромбоцитов	Агрегометрия

2. Инструментальная диагностика (УЗД, КТ, МРТ, ангиография);

3. Лабораторные методы исследования.

Лабораторные тесты для диагностики тромбофилии у детей

Рекомендованные лабораторные тесты для установления диагноза тромбофилии у детей представлены в таблице 2.

Наследственные и приобретенные факторы участвуют в развитии картины тромбоза. Риск тромбоза может увеличиться у лиц, которые несут один или несколько наследственных факторов тромбофилии, однако они на протяжении жизни могут не иметь никаких тромбозов. Присутствие длинных бессимптомных периодов между эпизодами тромбоза у индивидуумов с рекуррентным тромбозом является очень важным с точки зрения доказательства того факта, что только наследственных факторов недостаточно для развития этого процесса, так

как при этом играют определенную роль также приобретенные факторы [17,29,47,48,54,57]. Было показано, что у детей приобретенные факторы вызывают тромбоз более часто по сравнению с наследственными. Как правило, приобретенные факторы включают использование катетера, злокачественные заболевания, инфекцию, заболевания сердца, нефротический синдром [49]. Наследственные факторы важны только в возрастной группе подросткового возраста и у детей, у которых ВТЭ развилась при отсутствии триггерных факторов (частота 60%) [43].

Наследственные факторы тромбофилии у детей

Наследственный дефицит естественных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеины C и S, является доказанным фактором риска как первичных, так и повторных венозных тромбозов у детей.

1. Наследственный дефицит антитромбина III

Распространенность дефицита А ТIII колеблется от 2 до 20 на 10 000 населения [38], а частота обнаружения у детей с тромбозами — от 1,4 до 12,5% [50].

2. Наследственный дефицит протеина С

Дефицит протеина С у детей с тромбозами встречается в 5,4–13,9% случаев [7] при средней распространенности 1:16 000 — 32 000 населения.

3. Наследственный дефицит протеина S

Ожидаемая распространенность дефицита протеина S в популяции не менее 5:100 000 человек. У детей с тромбозами дефицит этого естественного антикоагулянта составляет 1,0–14,3% больных [45].

К наследственным факторам тромбофилии у детей также относятся: полиморфизм тромбоцитарных факторов, дисфибриногемии, гиперлипопротеинемия (а), митохондриальная патология.

Какова ценность тестов при наследственной тромбофилии у детей с тромбозом?

При исследовании наследственной тромбофилии наиболее распространенными тестами являются АТ III, протеин С, протеин S, фактор V Лейдена и мутация фактора II протромбина. Дефицит АТ III, протеина С, протеина S или присутствие всех этих тестов вместе характеризуется как «тромбофилия высокого риска», а носительство фактора V Лейдена или мутации фактора II протромбина — как «тромбофилия низкого риска». Было показано, что дети с дефицитом АТ III и мутацией протромбина имеют повышенный риск ВТЭ (соответственно в 8,73 и 2,63 раза).

Рекомендации

Исследование наследственной тромбофилии выполняется в том случае, если тромбоз обнаружен, повторяется и встречается в абнормальных областях у педиатрических пациентов, а также у индивидуумов с положительной семейной историей тромбозов.

Тем не менее, выполнение тестов наследственной тромбофилии является спорным в некоторых клинических ситуациях. Принимая во внимание большое влияние приобретенных факторов на развитие тромбоза у детей, решение о тестировании наследственной тромбофилии должно быть сделано с учетом клинического состояния пациента.

Приобретенные факторы тромбофилии у детей

1. Катетеризация сосудов

В обзоре литературы за период 1948–2012 гг., проведенном С. Park и соавт. [37], обнаружен риск возникновения тромбоза в неонатальный период в 9,2% случаев. При неонатальном тромбозе приобретенные факторы встречаются значительно чаще по сравнению с наследственными факторами [26,44]. У новорожденных тромбоз, связанный с катетером, является редким, но представляет собой серьезную проблему. Хотя в более ранних исследованиях подчеркивалось, что 89% случаев неонатального тромбоза связаны с катетерами, однако в современных исследованиях показано, что связь с катетерами обнаружена в 54% случаев венозного тромбоза и 27% артериального тромбоза [32]. Снижение катетер-связанного тромбоза у новорожденных объясняется введением профилактических доз гепарина и использованием более подходящих катетеров (риск тем выше, чем дольше катетер находится в вене) [11]. Этиология развития тромбоза при катетеризации может заключаться в повреждении эндотелия, присутствии инородного тела, нарушении ламинарного кровотока, воспалении и инфузии гипертонических растворов. Тромбозы у новорожденных, возникающие в пупочном и периферических катетерах, составляют 80% всех случаев тромбоза. Чаще всего встречаются в венах печени, правого предсердия и нижней полой вены. При лечении эффективно могут использоваться низкомолекулярные гепарины вместе с тромболитическими препаратами. Хотя использование профилактических доз гепарина не препятствует развитию тромбоза, его действие продлевает время использования катетера и уменьшает возможность окклюзии [30].

Рекомендации

Не рекомендуется проведение исследования наследственной тромбофилии у новорожденных с тромбозами, которые связаны с катетеризацией.

2. Онкологические заболевания

Некоторые типы онкологических заболеваний у детей (например, лейкемия) связаны с более высокими показателями ВТЭ по сравнению с другими видами рака. Локализация опухоли также играет определенную роль при риске ВТЭ. Так, при интраторакальной локализации [5] и метастатической болезни [39] отмечается более высокий риск ВТЭ. Возраст пациента

(подростки, молодые люди) является очень важным фактором риска ВТЭ. В целом возраст старше 10 лет связан со значительным увеличением риска тромбоза по сравнению с детьми младшего возраста [23]. Множество факторов способствуют повышенному риску ВТЭ у подростков с раком, включая протромботические изменения системы гемостаза (снижение активности АТ III, плазминогена, повышение активности фактора VIII, фактора Виллебранда, PAI-1). Необходимо отметить, что некоторые подростки в этом возрасте начинают принимать гормональные контрацептивы. В обзоре Cochrane обнаружено, что все формы комбинированных оральных контрацептивов (эстроген + прогестерон) были связаны с повышенным риском ВТЭ [16]. Ожирение является еще одним фактором риска ВТЭ у больных раком молочной железы [51]. Ожирение часто обнаруживается как сопутствующий фактор ВТЭ у девушек-подростков, которые используют гормональные контрацептивы [40]. Некоторые химиотерапевтические агенты, такие как L-аспарагиназа и кортикостероиды, связаны с увеличением тромботического риска [4]. До начала 2000-х годов было рекомендовано выполнять тестирование наследственной тромбофилии у пациентов с лейкемией, однако дальнейшие исследования показали, что тромбоз развивался в первый месяц у лейкемических пациентов с катетерами, а наследственные факторы не были обнаружены [1].

Рекомендации

Нет необходимости выполнять исследования наследственной тромбофилии у детей с лейкемией или малигнизацией, за исключением тех случаев, когда ребенок является симптоматическим или имеет положительную семейную историю тромбоза.

3. Дети с нефротическим синдромом

Частота тромбозов (артериальные и венозные тромбозы различной локализации) при нефротическом синдроме составляет до 28%. У детей с нефротическим синдромом может развиваться вторичный тромбоз из-за дефицита АТ III и протеина S в 9–36% случаев. Однако гипоальбуминемия (83%) и инфекции (31%) являются основными причинами развития нефротического синдрома по сравнению с наследственной тромбофилией [28].

Рекомендации

Выполнение исследования наследственной тромбофилии у детей с нефротическим синдромом не имеет каких-либо преимуществ.

4. Инсульт и транзиторная ишемическая атака

Частота инсультов у детей в возрасте от 1 до 18 лет колеблется в пределах 1,29–13,0 на 100 000 детского населения в год, а у новорожденных достигает 25,0 на 100 000 в год, при этом в половине случаев инсульт имеет ишемическую природу. Исследования показали, что инсульт и транзиторная ишемическая атака у новорожденных и детей увеличивается в 7,06 раза при дефиците АТ II, в 8,76 раза при дефиците протеина С, в 3,20 раза при дефиците протеина S, в 3,26 раза при мутации фактора V Лейдена, в 1,58 раза при мутации MTHFR, в 6,96 раза в присутствии антифосфолипидных антител, в 6,27 раза при увеличении липопротеина (а) и в 11,86 раза в присутствии комбинации наследственных факторов тромбофилии [19,36].

Рекомендации

Целесообразно выполнение исследования наследственной тромбофилии у детей с инсультом и транзиторной ишемической атакой.

5. Дети с заболеванием сердца

У детей с заболеванием сердца может наблюдаться венозный (52,5%), артериальный (35,6%), венозный и артериальный (11,9%) тромбоз. Важнейшими факторами сердечного риска являются врожденная болезнь сердца и кардиомиопатия. Другие важные факторы риска включают хирургическое вмешательство, проведение ангиографии, присутствие катетера, инфекции и гипоксию. Вклад наследственной тромбофилии в развитие тромбоза у детей с заболеваниями сердца довольно низкий [2].

Рекомендации

Наследственное тестирование тромбофилии не имеет преимуществ у детей с врожденным заболеванием сердца.

6. Сепсис и другие инфекции

Сепсис является одной из основных причин диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови и представляет собой большие проблемы у детей с менингококковым сепсисом и фульминантной пурпурой. При ДВС-синдроме активируются пути свертывания, дисфункция природных ингибиторов и фибринолитической системы. При сепсисе бактерии и бактериальные продукты изменяют взаимодействие между эндотелием и циркулирующей кровью, что приводит к прокоагулянтному состоянию [15,20]. В этом процессе

происходит активация свертывания через фактор XI [31], увеличение уровня tPA (тканевой активатор плазминогена), комплекса плазмин/ α 2-антиплазмин [52], снижение содержания тромбомодулина в эндотелии и его повышение в плазме, снижение концентрации протеинов С и S, антитромбина [21,22], увеличение содержания тканевого фактора и PAI-1 [24].

При фульминантной пурпуре острый, быстро прогрессирующий, потенциально летальный ДВС-синдром, вызванный выработкой ингибирующих антител к природным антикоагулянтам, связан с дефицитом протеина С и S (почти 100% летальность при отсутствии патогенетической терапии). В начале заболевания кожные элементы характеризуются как мелкие экхимозы, которые в дальнейшем увеличиваются в диаметре, приобретают пурпурно-черную окраску, и в их центре формируется булла, после чего наблюдаются некротические и гангренозные явления. Такие элементы, как правило, формируются на конечностях, однако могут наблюдаться на ягодицах, животе, в паху, а также на коже головы. Кроме того, пурпурозные элементы возникают в местах пункций, давления или травматизации.

Рекомендации

Детям с клинической картиной фульминантной пурпуры показано незамедлительное определение активности протеинов С и S.

Общие положения для тестирования детей на генетические факторы риска

Прежде чем проводить тестирование детей на наследственную тромбофилию, врачам следует рассмотреть вопрос о том, может ли тестирование улучшить клинические результаты, связанные с терапией или профилактикой [34]. В обзоре Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в разделе «Этические вопросы в медицине» имеется следующая рекомендация: «Все тестирования должны быть добровольными, которым предшествует адекватная информация и информированное согласие. Тестирование детей или подростков должны выполняться только в том случае, если имеется потенциальная выгода» [56]. Выявление маркеров тромбо-

филии у ребенка оказывает значимое психологическое воздействие на пациентов подросткового возраста и его родителей/родственников и может нарушать нормальное развитие ребенка. Несмотря на многочисленные публикации, до сих пор нет единого мнения, какое место занимает тромбофилия в формировании риска тромбозов у детей. Зачастую необоснованное ожидание тромбоза у ребенка приводит к повышенной настороженности и необоснованному назначению антикоагулянтной профилактики или модификации образа жизни. Врачи, которые заказывают такое тестирование, должны основываться на индивидуальной оценке риска и выгоды.

Заключение

К настоящему времени проведено немало количество исследований, определяющих влияние тех или иных факторов тромбофилии на риск развития тромбозов у детей. Опубликованные метаанализы демонстрируют, что некоторые факторы тромбофилии значимо и статистически достоверно повышают риск повторных тромбозов у детей, однако до сих пор имеются лишь единичные исследования, характеризующие роль тромбофилии в формировании риска первого эпизода тромбоза у детей, причем большинство из них носят ретроспективный характер. Венозная тромбоэмболия является многофакторным заболеванием, и приобретенные факторы риска (центральные венозные катетеры — единственный наиболее важный фактор риска) у детей играют более важную роль по сравнению с наследственными. Тестирование на тромбофилию не рекомендуется проводить у детей в возрасте младше 15 лет, так как тромбоз, связанный с тромбофилией, является очень редким. При отсутствии катетеризации сосудов и активного рака возникновение ВТЭ у детей и подростков остается очень низким (меньше 1 на 100 000 человек в популяции в возрасте до 13 лет). Консультирование и ведение пациентов с ВТЭ и выявленными маркерами тромбофилии должен осуществлять опытный гематолог или специалист в области гемостаза.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergstrasser E et al. (2013). Port-acath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr*. 163:340–6.
2. Alioglu B, Avci Z, Tokel K, Atac FB, Ozbek N. (2008). Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 19:294–304.
3. Andrew M, David M, Adams M et al. (1994). Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 83(5):1251–1257.

4. Athale U, Chan KC. (2007). Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 33:416–26.
5. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, Khan A, Armstrong A, Chan AK. (2008). Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 51:792–7.
6. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. (1994). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 369:64–67.
7. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Fronthoff JP. (1999, Aug.). Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol.* 56(8):967–71.
8. Boulet SL, Grosse SD, Thornburg CD, Yusuf H, Tsai J, Hooper WC. (2012). Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994–2009. *Pediatrics.* 130(4):e812–e820.
9. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH. (1983). Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet.* 2:1165–1168.
10. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. (2005). Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haem.* 3:1554–1560.
11. Casado-Flores J, Barja J, Martino R, Serrano A, Valdielso A. (2001, Jan.) Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2(1):57–62.
12. Chalmers EA. (2006). Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res.* 118(1):3–12.
13. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW et al. (2006). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia:1827.
14. Comp PC, Esmon CT. (1984). Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *New England Journal of Medicine.* 311:1525–1528.
15. Cathie K, Levin M, Faust SN. (2008). Drug use in acute meningococcal disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 93:151–158.
16. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. (2014). Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:3.
17. De Stefano V, Rossi E. (2013). Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost.* 110:697–705.
18. Egeberg O. (1965). Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica.* 13:516–530.
19. Eltayeb AA, Askar GA, Abu Faddan NH, Kamal TM. (2015). Prothrombotic risk factors and antithrombotic therapy in children with ischemic stroke. *Ther Adv Neurol Disord.* 8:71–81.
20. Faust S, Heyderman R, Levin M. (2000). Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 13(2):179–97.
21. Faust SN, Heyderman RS, Levin. (2001, Jul). Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med.* 29 (7):62–7.
22. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al. (2001, Aug. 9). Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 345(6):408–16.
23. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, Deangelo DJ, Silverman LB. (2011). The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol.* 152:452–9.
24. Green J, Doughtly L, Kaplan SS. et al. (2002). The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Throm Haemost.* 87:218–223.
25. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. (1981). Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *Journal of Clinical Investigation.* 68. 1370–1373.
26. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. (2016). Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges. *Semin Thromb Hemost.* 42:741–51.
27. Jordan FL, Nandorff A. (1956). The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Medica Scandinavica.* 156:267–275.
28. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. (2012). Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7:513–20.
29. Klaassen ILM, van Ommen H, Middeldorp S. (2015). Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood.* 125:1073–7.
30. Michot C, Garnier A, Neve M, Naudin J, Tsapis M, Dauger S. (2011). Neonatal renal venous thrombosis: the recent experience of Robert-Debre Hospital. *Arch Pediatr.* 18:1055–61.
31. Minnema MC, Pajkt D, Willemin WA et al. (1998, Nov. 1). Activation of Clotting Factor XI Without Detectable Contact Activation in Experimental Human Endotoxemia. *Blood.* 92:3294–3301.
32. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K et al. (2003). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer.* 97: 508–16.
33. Moll S. (2006). Thrombophilias – practical implications and testing caveats. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 21:7–15.
34. Nelson RM, Botkjin JR, Kodish ED, Levettown M, Truman JT, Wilfond BS, Harrison CE, Kazura A, Krug 3rd E, Schwartz PA, Donovan GK, Fallat M, Porter IH, Steinberg D. (2001). Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics.* 107:1451–1455.
35. Nowak-Gottl U, von Krie R, Gobel U. (1997). Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 76(3):163–167.
36. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A et al. (1999). Lipoprotein (a) and genetic polymorphism of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 94:3678–82.
37. Park CK, Paes BA, Nagel K et al. (2016, Jul 29). Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management, and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.*
38. Patnaik MM, Moll S. (2008, Nov.). Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 14(6):1229–39.
39. Paz-Priel I, Long L, Helman LJ, Mackall CL, Wayne AS. (2007). Thromboembolic events in children and young adults with pediatric sarcoma. *J Clin Oncol.* 25:1519–24.
40. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. (2013). Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 26:186–8.
41. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. (1996). A common genetic variation in the 3′-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 88:3698–3703.
42. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. (2009). Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 124(4):1001–1008.
43. Revel-Vilk, Chan A, Bauman M, Massicotte P. (2003). Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 1:915–21.

44. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C et al. (2016). Neonatal Working Group of Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI). Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr*. 171:60–61.
45. Srur E, Vargas C, Salas S, Parra JA, Bianchi V, Mezzano D et al. (2004, Dec.). Primary thrombophilia. Report of 93 cases and 12 asymptomatic relatives. *Rev Med Chil*. 132(12):1466–73.
46. Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. (2002). The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood*. 100:2403–5.
47. Tormene D, Gavossos S, Rosette V, Simioni P. (2006). Thrombosis and thrombophilia in children. *Semin Thromb Hemost*. 32:724–87.
48. Toso A, Iorio A, Marcucci M et al. (2012). Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 10:1019–25.
49. Tormene D, Pagnan A, Prandoni P, Simioni P. (2004). Screening for thrombophilia in children: a puzzling decision with unclear implications. *J Thromb Haemost*; 2:1193–4.
50. Tourovskaya K, Dulicek P, Vanicek H, Slavik Z. (2000). Thrombosis in childhood – etiologic role of congenital thrombotic conditions. *Cas Lek Cesk* Mar 15. 139(5):137–42.
51. Tuckuviene R, Christensen AL, Chan AK, Athale U. (2012). Body mass index and thromboembolism in children with hematologic malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 59:320–2.
52. van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW et al. (1990, Dec.). Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*. 15:76(12):2520–6.
53. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. (2001). Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr*. 139(5):676–81.
54. Van Ommen CH, Middeldorp S. (2011). Thrombophilia in childhood: to test or not to test? *Semin Thromb Hemost*. 37:794–801.
55. Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Buller H, Berends F, ten Cate JW, Mertens K, van Mourik JA. (1994). Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. *Lancet*. 343:1535–1536.
56. Wertz DC. (2003). Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics. *The Pharmacogenomics Journal*. 3:194–196.
57. Yang JY, Chan AK. (2013). Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am*. 60: 1443–62.

Сведения об авторах:

Мельник Александр Александрович — к.б.н., руководитель проекта Специализированного медицинского центра «Оптима-фарм».

Адрес: г. Киев, ул. Соломенская, 33; тел. (044) 275-41-99.

Статья поступила в редакцию 23.05.2018, принята к печати 03.11.2018.



Main topics:

- Setting the scene of birth in Europe
- Women centred care
- Induction and augmentation of labour
- Labour in specific situations
- Intrapartum clinical targets
- Maternal morbidities & mortality
- Intrapartum care
- Improving organization and teamwork in labour care

Precongress courses

- **HANDS-ON TRAINING COURSE 1**
Training of vacuum, forceps, and shoulder dystocia
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 2**
Repair of 3rd and 4th degree tears
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 3**
Neonatal Resuscitation
- **PRE-CONGRESS COURSE 1**
FIGO intrapartum fetal monitoring course
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 4**
Ultrasound on the labour ward
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 5**
Maternal Position in Labour
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 6**
Post Partum Hemorrhage

More information: <https://www.mcscientificevents.eu/ecic>

УДК 616-053.3-006.311:616.155.294:616.151.514

Н.И. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, И.Н. Поддубная^{1,2}

Случай синдрома Казабаха—Меррит у ребенка

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая детская больница №16»
Харьковского городского совета, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):47-50; doi 10.15574/SP.2018.95.47

Синдром Казабаха—Мерритт (СКМ) обычно сочетается с большой или даже «гигантской» гемангиомой и сопровождается высокой летальностью (37%). Наиболее частой локализацией гемангиом является шея, лицо, голова, туловище, реже — внутренние органы, в основном печень и головной мозг. Однозначно эффективной терапии данного заболевания не существует, применение того или иного вида терапии зависит от локализации гемангиомы, ее размера и ответа на терапию.

Цель: привлечь внимание педиатров к диагностике редких гематологических синдромов.

Материалы и методы. Проведено расширенное обследование ребенка и тщательный дифференциальный диагноз с другими сосудистыми аномалиями.

Результаты. На основании оценки анамнеза, клинического осмотра и проведения лабораторных и инструментальных методов обследования установлен диагноз СКМ.

Выводы. Постановка диагноза СКМ требует проведения расширенного обследования ребенка и тщательной дифференцировки с другими сосудистыми аномалиями.

Ключевые слова: гемангиомы, тромбоцитопения, коагулопатия потребления, дети.

The case of Kazabah—Merritt syndrome in a child

N. Makieieva^{1,2}, Yu. Odinets^{1,2}, I. Poddubnaya^{1,2}

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital №16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

Kazabah—Merritt syndrome is usually combined with a large or even «giant» hemangioma and is accompanied by high mortality (37%). The most frequent localization of hemangiomas is the neck, face, head, trunk, less often internal organs, mainly the liver and brain. Unequivocally effective therapy of this disease does not exist, the use of this or that type of therapy depends on the location of the hemangioma, its size and response to therapy.

Aim: To attract the attention of pediatricians to the diagnosis of rare hematological syndromes.

Materials and methods. An extended examination of the child and a thorough differential diagnosis with other vascular anomalies has been performed.

Results. Based on the evaluation of history, clinical examination and laboratory and instrumental methods of examination, a diagnosis of Kazabah—Merritt syndrome was made.

Conclusions. The diagnosis of Kazabah—Merritt syndrome requires an extended examination of the child and careful differentiation with other vascular anomalies.

Key words: hemangiomas, thrombocytopenia, consumptive coagulopathy, children.

Випадок синдрому Казабаха—Меррит у дитини

Н.І. Макєєва^{1,2}, Ю.В. Одинець^{1,2}, І.М. Піддубна^{1,2}

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Синдром Казабаха—Мерритт (СКМ) зазвичай поєднується з великою або навіть «гігантською» гемангіомою і супроводжується високою летальністю (37%). Найбільш частою локалізацією гемангіом є шия, обличчя, голова, тулуб, рідше — внутрішні органи, переважно печінка і головний мозок. Однозначно ефективної терапії даного захворювання не існує, застосування того чи іншого виду терапії залежить від локалізації гемангіоми, її розміру і відповіді на терапію.

Мета: привернути увагу педіатрів до діагностики рідкісних гематологічних синдромів.

Матеріали і методи: проведено розширене обстеження дитини і ретельний диференційований діагноз з іншими судинними аномаліями.

Результати. На підставі оцінки анамнезу, клінічного огляду та проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження встановлено діагноз СКМ.

Висновки. Постановка діагнозу СКМ вимагає проведення розширеного обстеження дитини і ретельного диференціювання з іншими судинними аномаліями.

Ключові слова: гемангіоми, тромбоцитопенія, коагулопатія споживання, діти.

Введение

Под термином «гемангиома» подразумевают доброкачественные опухоли, исходящие из сосудистой ткани. Частота встречаемости у детей составляет 1:1500. В 1940 г. Казабах и Мерритт опубликовали сообщение о двухмесячном ребенке с быстро увеличивающейся гемангиомой бедра, тромбоцитопенией и геморрагическим диатезом. Со времени первого описания в литературе опубликовано около 200 случаев этого синдрома. В настоящее время сочетание тромбоцитопении, коагулопа-

тии потребления и гемангиомы определяется как синдром Казабаха—Мерритт (СКМ). Данный синдром обычно сочетается с большой или даже «гигантской» гемангиомой и сопровождается высокой летальностью (37%). Наиболее частой локализацией гемангиом является шея, лицо, голова, туловище, реже — внутренние органы, в основном печень и головной мозг. Смертность колеблется от 10% до 37%, основными причинами смерти являются тяжелое кровотечение на фоне ДВС-синдрома, кровоизлияния в жизненно важные органы, гиперси-

столическая сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность или сепсис [3]. Механизм поглощения факторов свертывания остается до сих пор неясным. Феномен «захвата» тромбоцитов гемангиомой и скопления в ней крови считается причиной тромбоцитопении. Диагностическое значение имеет снижение числа тромбоцитов ниже $40 \times 10^9/\text{л}$. В гемангиоме определяется чрезмерная концентрация фибриногена. Аномальный эндотелий способствует развитию тромбоза и последующему потреблению факторов свертывания.

Целью терапии является инволюция гемангиомы и коррекция угрожающей жизни коагулопатии. Ни одна фармакологическая монотерапия не оказалась наиболее эффективной у пациентов с СКМ. Были предложены различные методы лечения, включающие применение стероидных гормонов, интерферона, компрессию пораженных участков, эмболизацию гемангиомы, лазерную терапию, склеротерапию, химиотерапию, облучение и хирургическое вмешательство [4]. Традиционно препаратами первой линии в лечении СКМ являются кортикостероиды [2], однако они обладают выраженными побочными эффектами. У пациентов, не отвечающих на терапию кортикостероидами, применяют интерфероны [1] и винкристин [6]. В последнее время появились сообщения о применении пропранолола в лечении СКМ [5].

Клиническое наблюдение

Мальчик Ч., 1 мес. 18 дней, находился на стационарном лечении в гематологическом отделении городской клинической детской больницы №16 с 03.02.17 по 02.03.17 с диагнозом: «Синдром Казабаха—Меррит. Постгеморрагическая анемия средней тяжести. Тромбоцитопения вторичная. Коагулопатия потребления. Дисбактериоз кишечника».

Из анамнеза известно, что ребенок родился от здоровых молодых родителей, 1-й беременности, срочных родов путем кесарева сечения (ножное предлежание), с весом 3780 г, по шкале Апгар 8–9 баллов, закричал сразу. В роддоме сделана БЦЖ в левое плечо, после чего родители отмечали снижение подвижности левой верхней конечности. 13.01.17 г. состояние ухудшилось, появился отек левого плеча, гематома там же, обратились в Купянскую ЦРБ, и с подозрением на остеомиелит ребенок направлен в Областную детскую клиническую больницу №1. 14.01.17 г. проведено вскрытие гематомы, получено геморрагическое отделя-

емое. 19.01.17 г. и 31.01.17 г. проведена КТ ОГК, плечевых суставов и плечевых костей, данных за остеомиелит не выявлено.

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

31.01.17 г. произведена биопсия мягких тканей левого плеча. Гистологическое заключение: фрагменты мышечной ткани с отеком, мелкими участками фиброза с атрофическими изменениями мышечной ткани, в одном из фрагментов по типу рубца, мелкоочаговые, частью лизированные кровоизлияния, обращает внимание васкуляризация мышечной ткани по типу скоплений частью тонкостенных сосудов с телеангиоэктазией, отдельно фрагмент кожи с подкожной клетчаткой.

В анализе крови выявлена тромбоцитопения ($90 \times 10^9/\text{л}$), гипофибринемия; ребенок консультирован гематологом и 03.02.17 г. переведен в гематологическое отделение городской клинической детской больницы №16.

При поступлении общее состояние ребенка тяжелое. При осмотре обращала на себя внимание огромная гематома в области левого плеча, плечевого сустава. По передней и задней поверхности левого плеча послеоперационные раны с наложенными швами, геморрагическое отделяемое из ран. Кровоточивость из-под наклейки подключичного катетера, из мест забора крови. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Видимые слизистые чистые, бледные. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Сердечная деятельность ритмичная. Живот мягкий, безболезненный. Печень до 2 см ниже края реберной дуги, селезенка пальпируется у края реберной дуги. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Клинический анализ крови (03.02.17 г.): Нб — 103 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, ЦП — 1,03, тромбоциты — $26 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $5,0 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 1%, с/я — 26%, эозин. — 4%, лимф. — 60%, мон. — 9%, СОЭ — 2 мм/ч.

Протеинограмма (06.02.17 г.): общий белок — 69,0 г/л, альбумины — 60,8%, глобулины: $\alpha 1$ — 2,2%, $\alpha 2$ — 3,6%, β — 12,3%, γ — 21,1%.

Функциональные пробы печени: АЛТ — 0,4 ммоль/л, тимоловая проба — 1,0 ед.

Креатинин крови — 52 мкмоль/л, мочевины — 3,0 ммоль/л.

Коагулограмма:

дата	АЧТВ, с	МНО	Фибриноген, г/л	Протромбиновый индекс, %	Протромбиновое время, с
03.02.17г.	39,9	1,04	0,93	92,0	13,7
08.02.17г.	45,2	1,65	1,4	28,2	18,9
14.02.17г.	42,0	1,58	0,9	29,4	21,3
16.02.17г.	28,8	1,56	1,0	30,2	21,1

Время свертывания 07.02.17 г.: начало — 10'01", конец — 10'21".

Время свертывания 17.02.17.: начало — 3'40", конец — 5'00", длительность кровотечения — 2'39".

Анализ крови на уровень фактора Виллебранда — 44%.

Анализ крови на дефицит VIII и IX факторов (экспресс-методом) — не выявлен.

Группа крови — A(II) Rh+.

Сахар крови — 3,9 ммоль/л.

Адгезивность тромбоцитов — 52%.

Электролиты крови: Na — 139,6 ммоль/л, K — 4,09 ммоль/л, Ca — 1,35 ммоль/л.

Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательный (06.02.17 г.).

Анализ кала на дисбактериоз: *Klebsiella pneumoniae* — 10⁶, чувствительная к цефтриаксону, азитромицину, офлоксацину, тобрамицину, амикацину, нифурозиду, бифидобактерии — 10⁸, лактобациллы — 10⁷.

Клинический анализ мочи в пределах нормы.

УЗИ мягких тканей левого плеча от 20.02.17 г.: кожа несколько утолщена в области измененной подкожной клетчатки, в подкожной клетчатке в средней трети плеча под дефектом кожи определяется анэхогенное образование размерами 18x23 мм толщиной 8,8 мм. Рядом с ним среднюю и внутреннюю сторону плеча выполняет образование с четкими границами, без капсулы размерами 50x27 мм (протяженностью от верхней границы аксиллярной ямки), толщиной 18–14 мм. В цветном доплеровском картировании (ЦДК): образование с обильной васкуляризацией с венозным спектром кровотока, под образованием проходят неизменные плечевая артерия и вена. Мышцы подлежащих тканей не изменены. Реакции надкостницы не выявлено.

Гистологические препараты биопсии мягких тканей левого плеча направлены в патанатомическое отделение «ОХМАТДЕТ» для консультации. Описание: в жировой и мышечной ткани определяются сосудистые мальформации с телеангиоэктазиями и элементами лизирован-

ной крови. Среди мышечной ткани имеются элементы соединительнотканного матрикса с гиперхромными дегенерирующими мышечными клетками и замурованными мышечными волокнами. Заключение: морфологическая картина исследования наиболее соответствуют патологии сосудов с наличием сосудистых мальформаций в виде телеангиоэктазий, с участками перифокального пролиферирующего миозита.

УЗИ в Институте общей и неотложной хирургии (ИОНХ) от 24.02.17 г.: на подключичной, плечевой, лучевой артерии магистральный кровоток с пиковой систолической скоростью (ПСС) 100 см/с, индекс резистентности (ИР) — 1. По заднезадней поверхности левого плеча, муфтой окутывая артерии, округлое образование 70x52x55 мм, V — 100–120 см³, распространяется от подкожной клетчатки включительно до плечевой кости, оборачивая ее с трех сторон. В образовании множество артериальных веток диаметром 1–4 мм, структура — «губка». Заключение: «Лимфангиома? левого плеча».

Ребенок консультирован сосудистым хирургом ИОНХ: патологии магистральных артерий и вен не выявлено.

В результате проведенного обследования у ребенка диагностирован СКМ. Постгеморрагическая анемия. Тромбоцитопения вторичная. Коагулопатия потребления.

В терапии получал цефтриаксон в/в, браксон в/в, викасол п/к, дицинон, куплатон, энте рожермину. С 08.02.17 г. по 12.02.17 г., с 15.02.17 г. по 19.02.17 г. солумедрол 150 мг в/в, с 08.02.17 г. по 12.02.17 г. 5% биовен моно 0,4 г/кг/сут, с 13.02.17 г. по настоящее время получает преднизолон 10 мг в день внутрь.

Заместительная терапия проводилась трансфузиями СЗП A(II)гр. с 03.02.17 г. по 09.02.17 г., 12.02.17 г., трансфузии эритроцитов A(II)Rh+. 08.02.17 г. и 15.02.17 г., трансфузии тромбоцитов A(II)Rh+. 09.02.17 г., 10.02.17 г., 14.02.17 г., 25.02.17 г. по 10 мл/кг, новосевен 08.02.17 г. из расчета 270 мкг/кг массы тела.

На фоне терапии состояние улучшилось, купировано кровотечение, гематома уменьшилась.

Рекомендовано: в терапии продолжать преднизолон 10 мг в день внутрь ежедневно, према дуо 5 кап. 3 раза, дицинон 1/2 таб. 2 раза, рибоксин 1/2 таб. 2 раза, фосфалюгель 5 мл 3 раза, куплатон 1 кап. 4 раза. Заместительную терапию проводить по показаниям.

Выводы

1. Синдром Казабаха—Меррит является редким заболеванием, манифестирующим появлением «гигантских» гемангиом в сочетании с коагулопатией потребления и тромбоцитопенией, поражающим в основном детей первого года жизни.

2. Однозначно эффективной терапии данного заболевания не существует, применение того или иного вида терапии зависит от локализации гемангиомы, ее размера и ответа на терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Behfar Eivazi, Jochen A Werner. (2013). Management of vascular malformations and hemangiomas of the head and neck — an update. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 21(2):157–63.?
2. Jin Ah Kim, Young Bae Choi, Eun Sang Yi et al. (2016). Excellent outcome of medical treatment for Kasabach—Merritt syndrome: a single-center experience. Blood Res. 51(4):256–260.
3. Ping Wang, Wei Zhou, Li Tao et al. (2014). Clinical analysis of kasabach—merritt syndrome in 17 neonates, BMC Pediatrics. 14:146–152.
4. Priya Dhruv Dhandore, Narendra Narayan Hombalkar, Chandrakant Kamlesh Pancholi. (2016). Kasabach Merritt syndrome: Is there a role of surgery? Journal of Clinical Neonatology. 5 (1):58–60.
5. Radovic SV, Kolinovic M, Ljubic D. (2017). Propranolol in the preoperative treatment of Kasabach—Merritt syndrome: a case report. J Med Case Rep. 11(1):308–311.
6. Run-Song Jiang, Zheng-Yan Zhao. (2017). Multimodal treatment of Kasabach—Merritt syndrome arising from tufted angioma: A case report. Oncology Letters. 13:4887–4891.

Сведения об авторах:

Макеева Наталия Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Одинец Юрий Васильевич — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Поддубная Ирина Николаевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Статья поступила в редакцию 07.05.2018, принята к печати 29.10.2018.



Dear Colleagues and Friends!

The European Society for Paediatric Urologists (ESPU) will celebrate its 30th anniversary in the International Congress Center of Lyon on April 24–27, 2019.

From a small gathering of friends in Rotterdam in 1989 to the largest world society of Paediatric Urology in 2019, a lot of work and energy have been spent by many experts from all around the world. This 30th anniversary will be a nice opportunity to thank the numerous contributors of this success story. This meeting will cover all fields of Paediatric Urology and we are expecting a strong attendance of experts from all the world including some famous stars of our specialty like Paul Mitrofanoff and Robert Whitaker who will receive the Honorary Membership medal on that occasion.

Lyon is a great Roman city to stay and visit. It is the world capital of gastronomy and is wonderfully located between the Beaujolais and Burgundy in the North, and the Rhone Valley in the South. It was the capital of Gaule (27 BC) and is a UNESCO world heritage city. Walking through the middle age part is a delight with wonderful food, books and art markets, museums and shops. Lyon has a strong medical history with leading Hospitals and Universities. It is where the International Agency for Research on Cancer is. Lyon is close to the mountains and the sea. Its access is very easy by plane, train or car.

It is a pleasure and an honour for me to welcome you all as the local organizer of this meeting. It has a very special meaning for me as I was one of the co-founders of this Society 30 years ago, along with Roelof Scholmeijer, Rien Nijman, Jos de Vries and Patrick Duffy. The local organization is lead by Claude—Bernard University Congress Center and the overall organization is supervised by the ESPU team. Enjoy Lyon and its area and enjoy the scientific content of the 30th ESPU meeting.

Pierre Mouriquand, MD, FRCS(Eng), FEAPU
Professor and head of the Department of Paediatric Urology
Universite Claude-Bernard — Hospices Civils de Lyon

More information: <https://congress2019.espu.org>

УДК 616.71-007.233-053.2:616-006.311.04+611-018.4]-07-08

**О.І. Дорош¹, П.Й. Дудаш², О.А. Петрончак², Ю.С. Масинник^{3,4},
О.О. Селезньов⁵, О.М. Щуровський¹, І.В. Киричук¹, І.П. Мелько^{1,3}**

Хвороба Горема у 11-річного хлопчика з ураженням грудного та поперекового відділів хребта, ребер та двобічним гідротораксом. Клінічний випадок

¹Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна²Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», м. Львів, Україна³Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна⁴Комунальна 4-та міська клінічна лікарня, м. Львів, Україна⁵Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):51-58; doi 10.15574/SP.2018.95.51

Хвороба Горема (Gorham—Stout disease (GSD) — це рідкісне захворювання невизначеної етіології, яке характеризується спонтанним і прогресуючим ідіопатичним масивним остеолізом однієї або декількох кісток скелету без кореляції зі статтю, расою, типом успадкування та географічного місця народження пацієнтів. У міжнародній літературі описано близько 200 випадків захворювання. Радіологічні зміни при GSD доволі специфічні, у деяких випадках можлива повна резорбція ураженої кістки з ознаками так званої «фантомної кістки» або зникнення кісток.

Метою повідомлення є ознайомлення медичної спільноти з цим рідкісним захворюванням та обговорення гістологічної й клінічної презентації хвороби Горема з ураженням грудного та поперекового відділу хребта, ребер, із двобічним гідротораксом, особливостями радіологічних знахідок із коротким оглядом літератури.

Ключові слова: Gorham—Stout disease, остеолізіс, гемангіоматоз, хвороби кісток, діти, рідкісні хвороби.

Gorham—Stout disease of the thoracic and lumbar spine, ribs and with bilateral hydrothorax in a 11-year-old boy. Clinical case

O.I. Dorosh¹, P.J. Dudash², O.A. Petronchak², Yu.S. Masynnyk^{3,4}, A.A. Seleznyov⁵, A.M. Shchurovskiy¹, I.V. Kyrychuk¹, I.P. Melko^{1,3}¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre» Lviv, Ukraine²Communal institution of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathological Anatomy Bureau», Lviv, Ukraine³Center for Medical Innovations «NOVO», Lviv, Ukraine⁴Communal 4th City Clinical Hospital, Lviv, Ukraine⁵Pathomorphological Laboratory «CSD Health Care», Kyiv, Ukraine

Gorham—Stout disease (GSD) is a rare disease of uncertain etiology characterized by spontaneous and progressive idiopathic massive osteolysis of one or more skeletal bones without correlation with sex, race, type of inheritance, and place of geographical birth of patients. The international literature describes about 200 cases of the disease. Radiological and changes in GSD are specific, in some cases, full resorption of the affected bone with signs is possible. phantom bone or bone loss.

The purpose of our report is to familiarize the medical community with this rare disease and to discuss the histological and clinical presentation of Gorem's disease with lesions of the thoracic and lumbar spine, ribs with bilateral hydrothorax, features of radiological findings with a brief overview of literature.

Key words: Gorham—Stout disease, osteolysis, hemangiomas, bone disease, children, rare diseases.

Болезнь Горема у 11-летнего мальчика с поражением грудного и поясничного отделов позвоночника, ребер, с двусторонним гидротораксом. Клинический случай

О.И. Дорош¹, П.И. Дудаш², О.А. Петрончак², Ю.С. Масинник^{3,4}, А.А. Селезнев⁵, А.М. Щуровский¹, И.В. Киричук¹, И.П. Мелько^{1,3}¹Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина²Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро», г. Львов, Украина³Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина⁴Коммунальная 4-я городская клиническая больница, г. Львов, Украина⁵Патоморфологическая лаборатория «CSD Health Care», г. Киев, Украина

Болезнь Горема (Gorham—Stout disease (GSD) — это редкое заболевание неясной этиологии, характеризующееся спонтанным и прогрессирующим идиопатическим массивным остеолізом одной или нескольких костей скелета без корреляции с полом, расой, типом наследования и географического места рождения пациентов. В международной литературе описано около 200 случаев заболевания. Рентгенографические изменения при GSD довольно специфические, в некоторых случаях возможна полная резорбция пораженной кости с признаками так называемой «фантомной кости» или исчезновения костей.

Целью сообщения является ознакомление медицинского сообщества с этим редким заболеванием и обсуждение гистологической и клинической презентации болезни Горема с поражением грудного и поясничного отделов позвоночника, ребер, с двусторонним гидротораксом, особенностями радиологических находок с кратким обзором литературы.

Ключевые слова: Gorham—Stout disease, остеолізіс, гемангіоматоз, болезни костей, дети, редкие болезни.

Вступ

Хвороба Горема (Gorham-Stout disease (GSD)) є рідкісним захворюванням, яке характеризується розростанням тонкостінних дрібних судин, що призводить до руйнування та резорбції кісткової матриці. Хвороба Горема називається також «хворобою зникаючих кісток», гострим спонтанним фокальним або масованим поглинанням кістки, гемангіоматозом, лімфангіоматозом тощо [53]. Цей процес може уражати будь-яку частину скелета. Найчастішою локалізацією є черепно-мозкова частина, плечовий пояс та таз [27]. Клінічна презентація хвороби залежить від місця, де відбувається остеолізис. Однак може минути багато часу (місяці, навіть роки) до моменту остаточного діагнозу. У деяких випадках захворювання проявляється гострим нестерпним болем, що призводить до неіездатності або повної інвалідизації [71]. У частини осіб перші прояви хвороби — це спонтанні переломи [88,91]. У інших пацієнтів із GSD розвивається прогресуюча м'язова слабкість [91].

Природний перебіг цього патологічного стану загалом доброякісний. Але захворювання у більшості випадків має прогресуючий характер. У окремих осіб можливі ускладнення, такі як випіт у перикард та плевральні порожнини, які потенційно можуть бути смертельними [67,71]. Рентгенологічні дослідження, комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) у поєднанні із біопсією уражених кісток є ключовими для проведення диференціальної діагностики у верифікації цього рідкісного захворювання.

Опис клінічного випадку

У 11-річного хлопчика зі слів батьків не було жодних скарг. У липні 2018 р. зауважили деформацію грудного відділу хребта у вигляді вип'ячування на зразок горбика (рис. 1 а, б).

Виконано МРТ (рис. 2 а-в) та КТ (рис. 3а-в), на яких виявлено множинні літичні та деструктивні ураження хребців грудного та поперекового відділів хребта Th10–L3 та VIII, IX, X, XI ребер справа з патологічними зламами IX, X, XI ребер. Інфільтрація/набряк паравертебральних м'яких тканин від рівня Th11 до S1. Патологічний кіфоз у сегментах Th10–L1. Підсилений лордоз у поперековому відділі хребта. Нерівномірне потовщення твердої оболонки, звуження спинномозкового каналу до 9 мм на рівні Th11, Th12. Правобічний плеврит.

При цьому загальний стан дитини не був порушений. Шкірні покриви бліді, чисті. Пери-

феричні лімфовузли: підщелепові, пахові — до 1,5 см, інші групи не збільшені. Печінка та селезінка пальпаторно не збільшені. Патологічний кіфоз нижньогрудного та поперекового відділів хребта. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено.



Рис. 1 а, б. Патологічний кіфоз у ділянці Th9, Th10, Th11



Рис. 2 а, б, в. МРТ-зображення: негомогенне підвищення інтенсивності сигналу кісткового мозку в /T2/STIR режимах ніжок дужок хребців Th7, Th8 справа, тіл та ніжок дужок хребців Th10, Th11, Th12, L1, дужок та остистого відростка хребця L2, тіл ніжок дужок та остистого відростка хребця L3. Незначне дорзальне зміщення тіл хребця Th11. Патологічне посилення кіфозу в сегментах Th10–L1. Нерівномірне потовщення твердої оболонки, звуження спинно-мозкового каналу до 9 мм на Th11, Th12. Інфільтрація паравертебральних м'яких тканин у грудних сегментах на рівні патологічного кіфозу, а також більш виражено в поперекових сегментах, з ураженням підшкірної жирової клітковини (Дифузне ураження кісткового мозку грудних та поперекових хребців. Інфільтрація паравертебральних м'яких тканин)



Рис. 3 а, б, в. КТ-зображення: знижена кісткова щільність з ділянками літичної деструкції ніжок дужок хребців Th7 Th8 справа, тіл, ніжок дужок та остистих відростків хребців Th10, Th11, Th12, L1, L2 та остистого відростка хребця L3, деструкція задніх відрізків VIII, IX, X, XI ребер справа з патологічними зламами IX, X, XI ребер. Виразний перифокальний набряк/інфільтрація паравертебральних м'яких тканин від рівня Th11 до S1. У плевральній порожнині справа рідинний вміст товщиною до 10 мм (Ураження/літична деструкція хребців грудного та поперекового відділів хребта Th10–L3 та VIII, IX, X, XI ребер справа з патологічними зламами IX, X, XI ребер. Інфільтрація/набряк паравертебральних м'яких тканин. Правобічний плеврит)

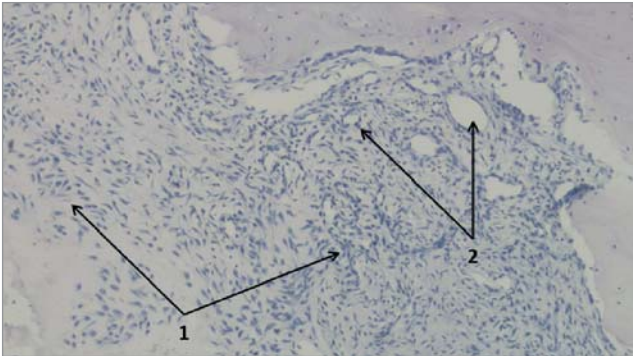


Рис.4. Заміщення кісткової тканини сполучною тканиною різного ступеня зрілості — 1 з численними лімфатичними капілярами та дрібними лімфатичними судинами — 2. Г-Е x100

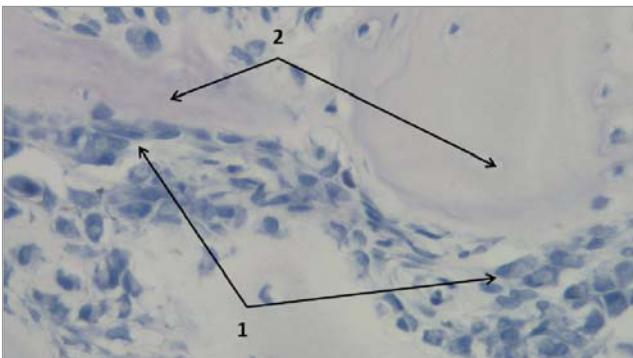


Рис.5. Фрагмент рис.4. Ремоделювання кістки, яка руйнується внаслідок інфільтративного росту судин лімф-/гемангіоми. Масивна проліферація остеобластів — 1 по периферії кісткових балок — 2. Г-Е x400

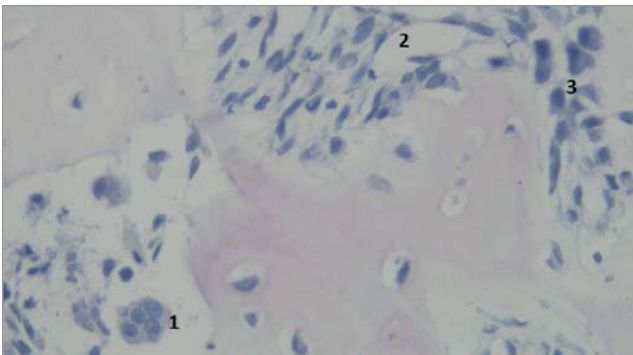


Рис.6. Остеокласт (1) на межі пухлини та кісткової балки, що піддається резорбції, «проліферуючий» лімфатичний капіляр (2), остеобласти (3). Г-Е x400

У загальному аналізі крові (ЗАК) еритроцити — $5,41 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 154 г/л, лейкоцити — $9,26 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: еозинофільні — 4%, паличкаядерні — 1%, сегментоядерні — 57%, лімфоцити — 37%, моноцити — 1%, тромбоцити — 390×10^9 /л, ШОЕ — 4 мм/год. Загальний аналіз сечі в нормі, проба Сулковича позитивна ++++. Біохімічний аналіз крові (БАК) без відхилень (ALT 21,0 МО/л, AST 32,0 МО/л, Gamma-GT 14,0 МО/л, T.Bili 13,2 мкмоль/л, D.Bili 3,6 мкмоль/л, амілаза 68,0 мг/сл T.PROT 71,0 г/л, Alb 48,9 г/л, LDH 182,0 МО/л, Ca 2,53 ммоль/л, P 1,58 ммоль/л, ALP 169,2

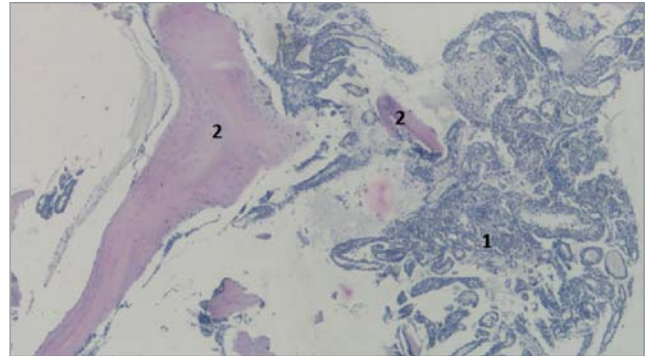


Рис.7. Виразна проліферація лімфатичних судин різного калібру (1), яка супроводжується резорбцією кісткових балок (2). Г-Е x 100

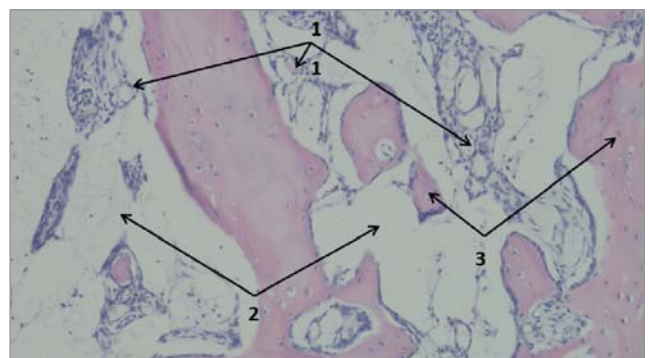


Рис.8. Численні вогнища проліферації «зрілих» тонкостінних лімфатичних судин різного калібру (1) у жировій тканині (2) (жовтому кістковому мозку), що супроводжується резорбцією кісткових балок (3). Г-Е x 100.

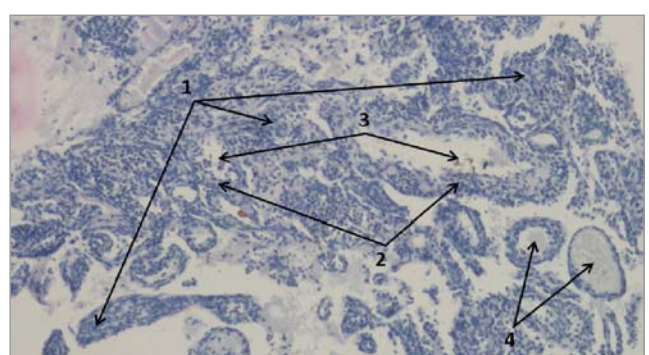


Рис. 9. Фрагмент рис.7. Проліферація «молодих» товстостінних лімфатичних судин різного калібру (1). У найбільш «молодих» (капілярних бруньках) просвіт цілком відсутній. При їх дозріванні стінка, яка складається з багатьох шарів проліферуючих ендотеліоцитів (2) з вогнищевою їх десквамацією у просвіт судин (3), стає тоншою, з'являється просвіт того чи іншого діаметру (4). Г-Е x400

МО/л, К 4,4 ммоль/л, Na 140,0 ммоль/л, UN 5,9 ммоль/л, Crea 53,0 мкмоль/л, UA 166,0 мкмоль/л, Fe 21,2 мкмоль/л, Vitamin D total, 25-Hydroxyvitamin D 29,31 нг/мл). Рентгенографія (РГ) кісток черепа без патологічних змін.

Виконано ексцизійну біопсію патологічного субстрату. Гістологічно виключалася можливість негоджкінської лімфобластної лімфоми чи еозинофільної гранульоми. Імуногістохімічне дослідження не виявило ознак пухлинного

субстрату: CD3 позитивна реакція в поодиноких клітинах типу малих лімфоцитів, CD20 позитивна реакція в поодиноких клітинах типу малих лімфоцитів, CD38 позитивна реакція в плазматичних клітинах, CD 138 позитивна реакція в поодиноких плазматичних клітинах, Ki-67 позитивна реакція в поодиноких клітинах лімфоїдного інфільтрату.

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) патології внутрішніх органів не виявлено, у динаміці наростання випоту у двох плевральних порожнинах: справа з 10 мм до 14 мм, зліва до 8 мм. Мієлограма відповідала віковій нормі (у липні 2018 р. та серпні 2018 р.). Стан дитини залишався без динамічних змін.

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

У серпні 2018 р. (через місяць) проведено повторну відкриту біопсію X, XI ребер. У представлених гістологічних препаратах виявлено заміщення кісткової тканини сполучною тканиною різного ступеня зрілості із численними проліферуючими лімфатичними судинами різного ступеня зрілості (капілярні бруньки, капіляри, дрібні та середнього калібру судини), яка на ранніх етапах росту впритул розташована до кісткових балок. Це, у свою чергу, супроводжується лізисом та ремоделюванням кісткової тканини різного ступеня мінералізації, де кісткові балки оточені остеобластами та остеокластами. На пізніших стадіях росту вогнища лімфангіоми, які складаються переважно з дилатованих тонкостінних лімфатичних судин, розташовуються у жировій клітковині (жовтому кістковому мозку) на деякій відстані від кісткових балок (рис. 4–9).

У біоптатах целюлярний кістковий мозок без ознак пухлинного ураження. Висновки незалежних українських гістологів: виявлені зміни, враховуючи клінічні дані, найбільше відповідають змінам при «масивному остеолізісі», хворобі Gorham's (гемангіоматоз та лімфангіоматоз). Витяг з історії хвороби, КТ, МРТ, гістологічні матеріали незалежно консультовані в Університетській клініці м. Фрайбурга (Німеччина), де діагноз підтверджено. Німецькими колегами пропонувалася терапія сиролімусом та планувалися подальші консультації, включаючи ортопедичну. Батьки дитини не скористалися пропозицією кон-

сультації у Німеччині. Хлопчик на даний час отримує сиролімус та рухається в індивідуальному коригуючому корсеті.

Обговорення

Хвороба Горема (Gorham–Stout disease (GSD)) — це дуже рідкісне захворювання опорно-рухового апарату (описано близько 200 випадків хвороби), що характеризується неконтрольованою, руйнівною проліферацією судинних або лімфатичних капілярів всередині кістки та навколишніх м'яких тканинах [34,35]. Характеристики GSD були вперше описані J. Jackson у 1838 році [50], згодом їх описали L.W. Gorham, A.P. Stout у 1955 році [34]. Більшість випадків захворювання реєструються у дітей та молодих людей (як правило, молодших за 40 років), незалежно від статі, раси та місця народження [71]. Деякі вчені виявляли близько 60% випадків GSD серед пацієнтів чоловічої статі [89]. У доступних літературних джерелах не знайдено повідомлень про кореляцію із певним типом успадкування патології.

У медичних публікаціях використовуються численні епоніми хвороби: хвороба зникаючих кісток, гемангіоматоз, лімфангіоматоз, Gorham's Syndrome, Gorham–Stout Syndrome, Morbus Gorham–Stout Disease, Massive Osteolysis Idiopathic, Massive Osteolysis, Progressive Massive Osteolysis, Massive Gorham Osteolysis, Disappearing Bone Disease, Vanishing Bone Disease, Phantom Bone Disease [53].

З часу первинних описів даної нозології минуло понад 60 років, проте залишаються не визначеними етіологія та характер захворювання. Механізм резорбції кісток при GSD незрозумілий. Патологічний процес полягає у заміні нормальної кістки на агресивно проростаючу, неопластичну судинну, схожу на гемангіомну або лімфангіомну тканину [18,20,78,93]. Схожі гістологічні зміни виявлено при дослідженні уражених ребер пацієнта (рис. 4–9). Неоднорідна неконтрольована судинна тканина викликає масову втрату кісткової тканини. На ранній стадії ураження кістка проходить резорбцію та замінюється гіперваскулярною сполучною тканиною. Гістологічне дослідження демонструє на місці резорбованої кісткової тканини проліферацію дрібних лімфатичних судин. Проліферуючі судини можуть бути капілярними, синусоїдальними або кавернозними. На пізніх стадіях спостерігається прогресуюче розсмоктування кістки, що призводить до масового остеолізу та заміни

у фіналі кісткової тканини на фіброзну. Який саме фактор стимулює та породжує такі зміни у кістці, достеменно невідомо [18]. Однією з основних структурних ознак ураження є наявність надзвичайно широких капілярopodobних судин із повільним кровотоком. G. Heu-den та співавт. (1977) висловили гіпотезу, що повільна циркуляція крові у таких судинах викликає місцеву гіпоксію та зниження рН, сприяючи активності різних гідролітичних ферментів [43]. R.D. Devlin з колегами (1996) вважають, що остеоліз, який присутній за GSD, зумовлений підвищеною активністю остеокластів, опосередкованих підвищенням рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [18]. Саме цитокіни, які надмірно продукуються макрофагами та лімфоцитами, відіграють ключову роль у процесі розвитку GSD. Це, у свою чергу, призводить до неконтрольованої проліферації фібробластів та ендотеліоцитів. Як доказ — у зонах проліферації лімфангіоми у її стромі на ранніх етапах є числені макрофаги та лімфоцити (у нашому випадку). Точна ідентифікація дистрибуції підкласів лімфоцитів та мітотичної активності клітин пухлини можлива при застосуванні імуногістохімічного дослідження.

Найчастіше ураження фіксується у ділянках плечового пояса [6,44,76,85] та тазу [7,17,41,57,70,94]. Також процес може спостерігатися у різних ділянках плечової кістки [9,11,23,81,100], лопатки [16,33,35,90], ключиці [25,33,35], ребер [13,59,68,87,90], грудини, стегнових кісток [24,32,66,94]. Багатьма вченими описані й інші локалізації патологічного процесу у кістках: черепа [2,19,26,30,45,48,49,54,69,72,73,82,84], щелепно-лицевого скелета [3,6,13,15,27,28,38,59,61,65,68], рук [12,39,58,83] і стоп [37], у хребті [22,24,29,65,73,80,101], із ураженням нижньої щелепи [5,10,31,51,64,73,75,79].

Клінічний перебіг хвороби доволі варіабельний та залежить від локалізації процесу. У деяких пацієнтів вона має відносно гострий початок: із виразним больовим синдромом та набряком в ураженій кінцівці, тоді як інших осіб турбує неінтенсивний непостійний затяжний біль, обмеження рухів та прогресуюча слабкість у задіяній кістці. Такі симптоми можуть супроводжуватися слабкістю м'яких тканин та/або атрофією м'язів [91]. У частині випадків саме патологічний перелом часто призводить до клінічних підозр та подальшої діагностики GSD [88,91]. Часто минають місяці або й роки, перш ніж встановлюється остаточний діагноз. Для ранньої діагностики пови-

нен бути високий показник клінічної підозри. У більшості хворих встановлення діагнозу нерідко затримується, оскільки лабораторні дослідження, зазвичай, перебувають у межах норми. Лише рівень лужної фосфатази в сироватці може бути трохи підвищеним або зниженим значення 25-гідроксівітаміну D3 [60]. У представленого пацієнта лабораторні показники ЗАК та БАК були без патології. Дитину не турбував біль. Хлопчик продовжував свою щоденну діяльність без будь-якої патологічної симптоматики, тому достеменно невідомі терміни дебюту хвороби. Випадково виявлена батьками деформація хребта, що виникла внаслідок патологічного зламу ребер IX, X, XI, стала причиною для проведення комплексного обстеження із застосуванням різних методів візуалізації (РГ, КТ, МРТ, УЗД). Біль вважається частим нетиповим симптомом GSD [71], головним чином через лімфангіоматозну інфільтрацію кісток. С. Maillot та співавт. стверджують, що початкове залучення хребців є рідкісним (10%) і пов'язане з поганим прогнозом перебігу хвороби [63].

Перебіг хвороби має непередбачуваний прогноз. У деяких випадках повідомляється про спонтанну регресію процесу [11,14]. У частини пацієнтів ця хвороба має неухильно прогресуючий перебіг із залученням життєво важливих структур організму, що може призводити до інвалідизації та навіть до смерті [52]. Серйозні ускладнення зустрічаються рідко. У пацієнтів з ураженням хребців остеолізом може виникати параплегія внаслідок втручання до спинного мозку [52,77]. Можливе вторинне інфікування кісток та розвиток септичного шоку, хоча надзвичайно рідко [52]. M.L. Tie і співавт. приблизно у 17% пацієнтів спостерігали хілоторакс [97]. На думку G.G. Miller (2002), хілоторакс трапляється менш ніж у 1 із 5 випадків GSD і є причиною високої смертності пацієнтів [67]. Цей стан може реєструватися у будь-якому віці, але найчастіше — у дітей. За відсутності травми до розвитку хілотораксу можуть призвести остеолітичні ураження ребер, лопаток або грудних хребців внаслідок прямого розширення лімфангіектазії у плевральну порожнину або через інвазію у грудний проток [96,97]. Існує повідомлення про кровотечу як смертельне ускладнення хвороби [67]. На думку D.V. Patel (2005), вісцеральна та спінальна локалізація процесу зазвичай пов'язані з поганим прогнозом перебігу хвороби [77].

При клінічній підозрі на GSD різні методи візуалізації можуть бути корисними для оцінки

поширення ураження. Застосовуються радіоізотопні дослідження, КТ, МРТ [1,13,21,36,47,55,62,68,86,93,98]. При масивному остеолізіс рентгенографічна картина є доволі специфічною [86]. На початковому етапі ураження радіологічні вогнища виявляються в інтрамедулярних або підкіркових ділянках, що нагадують зміни при остеопорозі. Згодом — повільно прогресуюча атрофія, розчинення, перелом, фрагментація та зникнення частини кістки та атрофія м'яких тканин. Процес захворювання може поширюватися на сусідні кістки; залучаються також і суглоби. Наприклад, остеоліз шийки стегнової кістки може поєднуватися з резорбцією проксимального відділу стегнової кістки; зміни у лопатці — з остеолізом проксимального відділу плечової кістки, ключиці та ребер. На думку D. Resnick (2002), такі закономірності регіонального кісткового руйнування повинні спонукати лікаря до точного встановлення діагнозу. Автор вважає, що ступінь кісткового руйнування загалом неухильно зростає впродовж кількох років і може, в кінцевому підсумку, стабілізуватися спонтанно [86]. Існують й інші повідомлення про спонтанне відновлення втраченої кісткової тканини після масового остеолізу [11] або клінічне та рентгенологічне поліпшення після променевої терапії [39].

Через рідкісність та незрозумілу етіологію GSD, її лікування залишається об'єктом дослідження. І хоча впродовж останніх десятиліть було запропоновано декілька терапевтичних варіантів, немає єдиної думки щодо найбільш ефективного підходу до лікування цієї рідкісної хвороби. Дотепер лікування GSD включає наступні заходи: медикаментозна терапія — антиостеокластичні препарати (бісфосфонати) [89,102], інтерферон альфа-2b [56,89,95], сиро-

лімус [99]; променева (у дозі 30–45 Грей) [23,39,42,89] та хірургічна терапія [4,8,23,46,60,74]. Варіанти хірургічного лікування включають резекцію ураження та реконструкцію з використанням кісткових трансплантатів та/або протезів. Як правило, кісткові трансплантати проходять резорбцію і не завжди ефективні. Хірургічна реконструкція та/або променева терапія використовуються для лікування пацієнтів, які мають великі симптоматичні ураження з тривалою функціональною нестабільністю. Хірургічна корекція може знадобитися при нестабільних ураженнях хребта. Для лікування пацієнтів із хворобою Горема, які мають хілоторакс, застосовують різні варіанти лікування, включаючи плеврэктомію, плевродез, лігацію грудної клітки, променеву терапію, терапію інтерфероном та блеоміцином [60].

Висновки

Хвороба Горема є надзвичайно рідкісним захворюванням опорно-рухового апарату з невідомою етіологією та складною затрудненою тривалою діагностикою. Огляд опублікованої літератури з цього питання показує, що це захворювання описується та обговорюється за низкою епонімів. Наявність масивних остеолітичних уражень та/або патологічних переломів кісток повинна викликати у лікарів клінічну підозру щодо можливості розвитку хвороби Горема. За клінічної підозри на GSD доцільно застосовувати різні методи візуалізації, які допомагають оцінити поширення ураження у пацієнтів. Остаточна верифікація хвороби у пацієнтів з остеолізом можлива лише за допомогою біопсії місця ураження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abrahams J, Ganick D, Gilbert E, Wolfson J. (1980). Massive osteolysis in an infant. *AJR Am J Roentgenol.* 135:1084–1086.
2. Anavi Y, Sabes WR, Mintz S. (1989). Gorham's disease affecting the maxillofacial skeleton. *Head Neck.* 11:550–557.
3. Asha ML, Jose AA, Babshet M, Bajoria AA, Naveen S. (2013, Dec.). Vanishing bone disease of the mandible — a case report. *Gerodontolog. 30(4):* 296–302.
4. Bickel WH, Brodere AC. (1947). Primary lymphangioma of the ilium; report of a case. *J Bone Joint Surg (Am.).* 29:517–522.
5. Black MJ, Cassisi NJ, Biller HF. (1974). Massive mandibular osteolysis. *Arch Otolaryngol.* 100: 314–316.
6. Bode-Lesniewska B, von Hochstetter A, Exner GU, Hodler J. (2002). Gorham—Stout disease of the shoulder girdle and cervico-thoracic spine: fatal course in a 65-year-old woman. *Skeletal Radiol.* 31: 724–729.
7. Boyer P, Bourgeois P, Boyer O, Catonne Y, Saillant G. (2005). Massive Gorham-Stout syndrome of the pelvis. *Clin Rheumatol.* 24(5):551–555.
8. Brance ML, Castiglioni A, Coccato N et al. (2017). Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 14:250–253.
9. Brunner U, Ruckl K, Konrads C, Rudert M, Plumhoff P. (2016). Gorham—Stout syndrome of the shoulder. *SICOT J.* 2:25.
10. Cadenat H, Bonnefont J, Barthelemy R, Fabie M, Combelles R. (1976). The phantom mandible (Article in French). *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 77:877–889.
11. Campbell J, Almond HG, Johnson R. (1975). Massive osteolysis of the humerus with spontaneous recovery. *J Bone Joint Surg (Br.).* 57-B:238–240.
12. Carneiro RS, Steglich V. (1987). «Disappearing bone disease» in the hand. *J Hand Surg (Am.).* 12:629–634.
13. Ceroni D, De Coulon G, Regusci M, Kaelin A. (2004). Gorham-Stout disease of costo-vertebral localization: radiographic, scintigraphic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Acta Radiol.* 45:464–468.

14. Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, Mehta AC, Licata AA. (1987). Gorham's syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med.* 83:1151—1156.
15. Chung C, Yu JS, Resnick D, Vaughan LM, Haghighi P. (1997). Gorham syndrome of the thorax and cervical spine: CT and MRI findings. *Skeletal Radiol.* 26:55—59.
16. Damron TA, Brodke DS, Heiner JP, Swan JS, DeSouky S. (1993). Case report 803: Gorham's disease (Gorham—Stout syndrome) of scapula. *Skeletal Radiol.* 22:464—467.
17. Dan'ura T, Ozaki T, Sugihara S, Taguchi K, Inoue H. (1998). Massive osteolysis in the pelvis — a case report. *Acta Orthop Scand.* 69:197—198.
18. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. (1996). Interleukin-6: A potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:1893—1897.
19. Diaz-Ramon C, Fernandez-Latorre F, Revert-Ventura A, Mas-Estelles F, Domenech-Iglesias A, Lazaro-Ventura A. (1996). Idiopathic progressive osteolysis of craniofacial bones. *Skeletal Radiol.* 25:294—297.
20. Dickson GR, Hamilton A, Hayes D, Carr KE, Davis R, Mollan RA. (1990). An investigation of vanishing bone disease. *Bone.* 11:205—210.
21. Dominguez R, Washowich TL. (1994). Gorham's disease or vanishing bone disease: plain film, CT, and MRI findings of two cases. *Pediatr Radiol.* 24:316—318.
22. Edwards WH Jr, Thompson RC Jr, Varsa EW. (1983). Lymphangiomatosis and massive osteolysis of the cervical spine: a case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 177:222—229.
23. Ellati R, Attili A, Haddad H, Al-Hussaini M, Shehadeh A. (2016). Novel approach of treating Gorham-Stout disease in the humerus — Case report and review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(3):426—432.
24. Esmailiejah AA, Kamalian N, Abbasian M. (2013). Temporary paraplegia resulting from Gorham's disease involving the third lumbar vertebra and proximal femur: a five-year follow-up and review of the literature. *Arch Iran Med.* 16(11):686—690.
25. Feigl D, Seidel L, Marmor A. (1981). Gorham's disease of the clavicle with bilateral pleural effusions. *Chest.* 79:242—244.
26. Fisher KL, Pogrel MA. (1990). Gorham's syndrome (massive osteolysis): a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 48:1222—1225.
27. Florchinger A, Bottger E, Claass-Bottger F, Georgi M, Harms J. (1998). Gorham—Stout syndrome of the spine. Case report and review of the literature. *Rofo.* 168(1):68—76.
28. Foutl H, Goupille P, Aesch B, Valat JP, Burdin P, Jan M. (1995). Massive osteolysis of the cervical spine: a case report. *Spine.* 20:1636—1639.
29. Frankel DG, Lewin JS, Cohen B. (1997). Massive osteolysis of the skull base. *Pediatr Radiol.* 27:265—267.
30. Frederiksen NL, Wesley RK, Sciubba JJ, Helfrick J. (1983). Massive osteolysis of the maxillofacial skeleton: a clinical, radiographic, histologic, and ultrastructural study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 55:470—480.
31. Freedy RM, Bell KA. (1992). Massive osteolysis (Gorham's disease) of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 101:1018—1020.
32. Giraudet-Le Quintrec JS, Peyrache MD, Courpied JP, Menkes CJ, Kerboull M. (1995). Idiopathic massive osteolysis of the femur: syndrome called Gorham—Stout syndrome (Article in French). *Presse Med.* 24(15):719—721.
33. Glass—Royal M, Stull MA. (1990). Musculoskeletal case of the day: Gorham syndrome of the right clavicle and scapula. *AJR Am J Roentgenol.* 154:1335—1336.
34. Gorham LW, Stout AP. (1955). Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomas. *J Bone Joint Surg Am.* 37-A: 985—1004.
35. Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, Maxon FC, Jr. (1954). Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis: report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med.* 17:674—682.
36. Gowin W, Rahmanzadeh R. (1985). Radiologic diagnosis of massive idiopathic osteolysis (Gorham-Stout syndrome) (Article in German). *Rontgenpraxis.* 38:128—134.
37. Green HD, Mollica AJ, Karuza AS. (1995). Gorham's disease: a literature review and case reports. *J Foot Ankle Surg.* 34:435—441.
38. Grelet V, Chataigner H, Onimus M. (1999). Spinal localization of Gorham's syndrome: case report (Article in French). *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 85:81—87.
39. Hanly JG, Walsh NM, Bresnihan B. (1985). Massive osteolysis in the hand and response to radiotherapy. *J Rheumatol.* 12:580—582.
40. Heffez L, Doku HC, Carter BL et al. (1983). Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 55:—343.
41. Hejgaard N, Olsen PR. (1987). Massive Gorham osteolysis of the right hemipelvis complicated by chylothorax: report of a case in a 9-year-old boy successfully treated by pleurodesis. *J Pediatr Orthop.* 7:96—99.
42. Heyd R, Micke O, Surholt C, Berger B, Martini C, Fuller J, Schimpke T, Seegenschmiedt MH; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). (2011). Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81(3): e179—185.
43. Heyden G, Kindblom LG, Nielsen JM. (1977). Disappearing bone disease: a clinical and histological study. *J Bone Joint Surg Am.* 59-A: 57—61.
44. Hofbauer LC, Klassen RA, Khosla S. (1999). Gorham-Stout disease (phantom bone) of the shoulder girdle. *Rheumatology (Oxford).* 38:904—905.
45. Holroyd I, Dillon M, Roberts GJ. (2000). Gorham's disease: a case (including dental presentation) of vanishing bone disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 89:125—129.
46. Hu P, Yuan XG, Hu XY et al. (2013). Gorham-Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B.* 14:729—735.
47. Igel BJ, Shah H, Williamson MR, Sell JJ. (1994). Gorham's syndrome: correlative imaging using nuclear medicine, plain film, and 3-D CT. *Clin Nucl Med.* 19:1017—1019.
48. Iyer GV. (1979). Cerebrospinal fluid rhinorrhoea from massive osteolysis of the skull. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 42:767—769.
49. Iyer V, Nayar A. (1975). Massive osteolysis of the skull: case report. *J Neurosurg.* 43:92—94.
50. Jackson J. (1838). A boneless arm. *Boston Med Surg J.* 18:398—399.
51. Kayada Y, Yoshiga K, Takada K, Tanimoto K. (1995). Massive osteolysis of the mandible with subsequent obstructive sleep apnea syndrome: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 53:1463—1465.
52. Kery L, Wouters HW. (1970). Massive osteolysis: report of two cases. *J Bone Joint Surg (Br.).* 52-B: 452—459.
53. Kiran DN, Anupama A. (2011). Vanishing bone disease: A review. *J Oral Maxillofac Surg.* 69:199—203.
54. Klein M, Metelmann HR, Gross U. (1996). Massive osteolysis (Gorham-Stout syndrome) in the maxillofacial region: an unusual manifestation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 25:376—378.
55. Kobayashi H, Shigeno C, Sakahara H, Hosono M, Hosono M, Yao ZS, Endo K, Konishi J. (1994). Intraosseous hemangiomas: technetium-99m(V)dimercaptosuccinic acid and technetium-99m-hydroxymethylene diphosphonate imaging. *J Nucl Med.* 35:1482—1484.
56. Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, Gulhan B, Demircin M, Kiper N. (2009). Gorham-Stout Syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol.* 44(6):613—615.
57. Kulenkampff HA, Richter GM, Hasse WE, Adler CP. (1990). Massive pelvic osteolysis in the Gorham-Stout syndrome. *Int Orthop.* 14:361—366.
58. Lehnhardt M, Steinau HU, Homann HH, Steintraesser L, Druetze D. (2004). Gorham—Stout disease: report of a case affecting the right hand with a follow-up of 24 years (Article in German). *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 36:249—254.
59. Leonard JC, Morin C. (1997). Radiological case of the month: Gorham disease of costovertebral localization. *Arch Pediatr.* 4:893—895.
60. Liu S, Zhou X, Song A, Kong X, Wang Y, Liu Y. (2018). Successful treatment of Gorham—Stout syndrome in the spine by vertebroplasty with cement augmentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 97(29):e11555.
61. Livesley PJ, Saifuddin A, Webb PJ, Mitchell N, Ramani P. (1996). Gorham's disease of the spine. *Skeletal Radiol.* 25:403—405.
62. Mabile L, Berenger N, Laredo JD, Kuntz D, Mundler O. (1997). Vanishing vertebra. *Clin Nucl Med.* 22: 49—51.
63. Maillot C, Cloche T, Le Huec J-C. (2018). Thoracic osteotomy for Gorham—Stout disease of the spine: a case report and literature review. *European Spine Journal.* 27:9:2285—2290.
64. Mathias K, Hoffmann J, Martin K. (1986). Gorham—Stout syndrome of the mandible (Article in German). *Radiologie.* 26:439—441.
65. Mawk JR, Obukhov SK, Nichols WD, Wynne TD, Odell JM, Urman SM. (1997). Successful conservative management of Gorham disease of the skull base and cervical spine. *Childs Nerv Syst.* 13:622—625.
66. Mendez AA, Keret D, Robertson W, MacEwen GD. (1989). Massive osteolysis of the femur (Gorham's disease): a case report and review of the literature. *J Pediatr Orthop.* 9:604—608.
67. Miller GG. (2002). Treatment of chylothorax in Gorham's disease: case report and literature review. *Can J Surg.* 45(5):381—382.

68. Mitchell CS, Parisi MT, Osborn RE. (1993). Gorham's disease involving the thoracic skeleton: plain films and CT in two cases. *Pediatr Radiol*. 23: 543—544.
69. Moore MH, Lam LK, Ho CM. (1995). Massive craniofacial osteolysis. *J Craniofac Surg*. 6:332—336.
70. Nemes B, Matovinovic D, Gulan G, Kozic S, Schnurrer T. (1996). Idiopathic osteolysis of the acetabulum: a case report. *J Bone Joint Surg (Br)*. 78-B:666—667.
71. Nikolaou VS, Chytas D, Korres D, Efstathopoulos N. (2014). Vanishing bone disease (gorham-stout syndrome): A review of a rare entity. *World Journal of Orthopedics*. 5(5):694—698.
72. Ohya T, Shibata S, Takeda Y. (1990). Massive osteolysis of the maxillofacial bones: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 70:698—703.
73. Oujilal A, Lazrak A, Benhalima H, Boulaich M, Amarti A, Saidi A, Kzadri M. (2000). Massive lytic osteodystrophy or Gorham—Stout disease of the craniomaxillofacial area (Article in French). *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 121:255—260.
74. Paez Codeso FM, Morillo Dominguez MC, Dorado Galindo A. (2017). A rare case of chylothorax. Gorham—Stout Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 53:640.
75. Paley MD, Lloyd CJ, Penfold CN. (2005). Total mandibular reconstruction for massive osteolysis of the mandible (Gorham—Stout syndrome). *Br J Oral Maxillofac Surg*. 43:166—168.
76. Pans S, Simon JP, Dierickx C. (1999). Massive osteolysis of the shoulder (Gorham—Stout syndrome). *J Shoulder Elbow Surg*. 8:281—283.
77. Patel DV. (2005). Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res*. 3(2):65—74.
78. Pazzaglia UE, Andrini L, Bonato M, Leutner M. (1997). Pathology of disappearing bone disease: a case report with immunohistochemical study. *Int Orthop*. 21:303—307.
79. Phillips RM, Bush OB Jr, Hall HD. (1972). Massive osteolysis (phantom bone, disappearing bone): report of a case with mandibular involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 34:886—896.
80. Plontke S, Koitschev A, Ernemann U, Pressler H, Zimmermann R, Plasswilm L. (2002). Massive Gorham—Stout osteolysis of the temporal bone and the craniocervical transition (Article in German). *HNO*. 50:354—357.
81. Poirier H. (1968). Massive osteolysis of the humerus treated by resection and prosthetic replacement. *J Bone Joint Surg (Br)*. 50-B: 158—160.
82. Rao SV, Reddy DR, Reddy GM, Reddy PK, Mohan UL, Reddy M. (1987). Idiopathic massive osteolysis of skull bones: a case report. *Neurosurgery*. 21:564—566.
83. Rauh G, Gross M. (1997). Disappearing bone disease (Gorham-stout disease): report of a case with a follow-up of 48 years. *Eur J Med Res*. 2:425—427.
84. Reddy DR, Sathyanarayana K, Reddy VV, Rao DM, Rajyalakshmi K. (1979). Massive osteolysis of skull bones. *J Indian Med Assoc*. 72:165—166.
85. Remia LF, Richolt J, Buckley KM, Donovan MJ, Gebhardt MC. (1998). Pain and weakness of the shoulder in a 16-year-old boy. *Clin Orthop Relat Res*. 347:268—271, 287—290.
86. Resnick D. (2002). Chapter 89. Osteolysis and chondrolysis. In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Resnick D. (Ed.) 4th edition. Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.: W.B. Saunders Company. Vol.5:4920—4944.
87. Romero J, Kunz R, Munch U, Neff U. (1989). Successful treatment of a cheilothorax in lymphangiomatosis of the ribs (Gorham—Stout syndrome). *Schweiz Med Wochenschr*. 119:671—677.
88. Ruggieri P, Montalti M, Angelini A, Alberghini M, Mercuri M. (2011). Gorham—Stout disease: The experience of the Rizzoli Institute and review of the literature. *Skeletal Radiology*. 40(11): 1391—1397.
89. Sa P, Marques P, Oliveira C, Rodrigues AS, Amorim N, Pinto R. (2015). Gorham's disease: clinical case. *Rev Bras Ortop*. 50(2):239—42.
90. Sacristan HD, Portal LF, Castresana FG, Pena DR. (1977). Massive osteolysis of the scapula and ribs: a case report. *J Bone Joint Surg (Am)*. 59-A: 405—406.
91. Saifi FY, Gosavi SR. (2014). Gorham's disease: A diagnostic challenge. *J Oral Maxillofac Pathol*. 18(3):411—414.
92. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, Ansari AN, Kimura RL, Gleason-Jordan I. (1997). Gorham's disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 26:659—663.
93. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, Ansari AN, Kimura RL, Gleason-Jordan I. (1997). Gorham's disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 26:659—663.
94. Stove J, Reichelt A. (1995). Massive osteolysis of the pelvis, femur and sacral bone with a Gorham—Stout syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 114:207—210.
95. Takahashi A, Ogawa C, Kanazawa T, Watanabe H, Suzuki M, Suzuki N, Tsuchida Y, Morikawa A, Kuwano H. (2005). Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomatosis: a severe case of Gorham—Stout syndrome. *J Pediatr Surg*. 40(3): E47—50.
96. Tasis N, Tsouknidas I, Ioannidis A, Nassiopoulou K, Filippou D. (2018). Left Functional Pneumonectomy Caused by a Very Rare Giant Intrathoracic Cystic Lesion in a Patient with Gorham—Stout Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pulmonol*. 2018: 2406496.
97. Tie ML, Poland GA, Rosenow EC 3rd. (1994). Chylothorax in Gorham's syndrome: a common complication of a rare disease. *Chest*. 105:208—213.
98. Torg JS, Steel HH. (1969). Sequential roentgenographic changes occurring in massive osteolysis. *J Bone Joint Surg (Am)*. 51-A: 1649—1655.
99. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sanchez AV, Ferrero MM, Gonzalez MD, Lopez-Gutierrez JC. (2017). Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 27(1):86—90.
100. Turra S, Gigante C, Scapinelli R. (1990). A 20-year follow-up study of a case of surgically treated massive osteolysis. *Clin Orthop Relat Res*. 250:297—302.
101. Woodward HR, Chan DP, Lee J. (1981). Massive osteolysis of the cervical spine: a case report of bone graft failure. *Spine*. 6:545—549.
102. Zheng MW, Yang M, Qiu JX, Nan XP, Huang LY, Zhang WD, Gong L, Huang ZZ. (2012). Gorham—Stout syndrome presenting in a 5-year-old girl with a successful bisphosphonate therapeutic effect. *Exp Ther Med*. 4(3):449—451.

Сведения об авторах:

Дорош Ольга Игоревна — к.мед.н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Дудах Петр Иосифович — врач-патологоанатом детский, зав. детской лабораторией, КУ Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро». Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 52.

Киричук Игорь Васильевич — врач-хирург детского хирургического отделения и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Масинник Юстина Степановна — врач-радиолог Центра медицинских инноваций «NOVO», Коммунальная 4-я городская клиническая больница. Адрес: г. Львов, ул. Ярослава Стецька, 3.

Мелько Ирина Петровна — врач-радиолог отделения лучевой диагностики КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Петрончак Орест Атанасович — врач-патологоанатом, зав. патологоанатомической лаборатории КУ Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро». Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 52.

Селезньов Алексей Александрович — к.мед.н., доц., гл. врач, врач-патологоанатом Патоморфологической лаборатории «CSD Health Care». Адрес: г. Киев, ул. Васильковская, 45.

Щуровский Олесь Миронович — к.мед.н., врач-ортопед-травматолог детского хирургического отделения и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Статья поступила в редакцию 12.05.2018, принята к печати 15.11.2018.

УДК 616.8-009.863-053.1+616.514)-056.3-036

**С.О. Зубченко, О.В. Шарикадзе, С.Р. Маруняк,
М.П. Ломиковська, Г.О. Потьомкіна**

Особенности течения наследственного и приобретенного ангионевротического отека, хронической спонтанной крапивницы на примере клинических случаев

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):59-64; doi 10.15574/SP.2018.95.59

Сьогодні значно зросла кількість пацієнтів, у тому числі дитячого віку, з ізольованими ангионевротичними (АН) та АН на тлі кропив'янки і свербіжу. Часто ці патологічні прояви не купіруються традиційними методами терапії, що вимагає поглиблення знань практичних лікарів щодо етіології і патогенезу даного захворювання.

Метою роботи було на клінічних прикладах показати складність діагностичного пошуку та різноманітність проявів АН і хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів різних вікових груп.

Сучасний підхід до класифікації, діагностики, у тому числі диференціальної, та ведення пацієнтів з АН різного генезу викладений за ініціативи провідних вчених і лікарів Всесвітньої організації алергологів та Європейської академії алергології і клінічної імунології в оновленому консенсусі «The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update». Ознайомлення з цим документом допоможе практикуючим лікарям вчасно верифікувати діагноз і призначити адекватну терапію таким пацієнтам.

Ключові слова: ангионевротичний, хронічна спонтанна кропив'янка, діагностика, лікування.

Progress's features of the heredity and acquired angioedema, chronic spontaneous urticaria at the examples of clinical cases

S.O. Zubchenko¹, O.V. Sharikadze², S.R. Marunyak², M.P. Lomikovska¹, G.O. Potemkina¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Today the number of patients, including childhood, with isolated angioedema (AN) and AN with urticaria and itching significantly increased. These pathological manifestations often are not acquired by traditional methods of therapy. Therefore practical doctors should get deeper knowledge about the etiological and pathogenetic mechanisms of this disease.

Aim. The purpose of our work was to show the complexity of the diagnostic searches and the diversity of manifestations of angioedema and chronic spontaneous urticaria in patients of different age groups on the example of clinical cases.

Modern approach to classification, diagnostics, including differential and management of patients with angioedema of different genesis is presented at the initiative of leading scientists and doctors of the World Allergy Organization (WAO) and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) in the renewed consensus «The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update.»

Conclusion. The study of the basic principles outlined in the renewed consensus will enable practicing doctors to timely diagnose the diagnosis and to provide adequate therapy.

Key words: angioedema, angioedema, chronic spontaneous urticaria, diagnosis, therapy.

Особенности течения наследственного и приобретенного ангионевротического отека, хронической спонтанной крапивницы на примере клинических случаев

С.А. Зубченко¹, Е.В. Шарикадзе², С.Р. Маруняк², М.П. Ломиковская¹, Г.А. Потемкина¹

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

На сегодня значительно возросло количество пациентов, в том числе детского возраста, с изолированными ангионевротическими отеками (АО) и АО на фоне крапивницы и зуда. Часто эти патологические проявления не купируются традиционными методами терапии, что требует углубления знаний практических врачей об этиологии и патогенезе данного заболевания.

Целью работы было на примере клинических случаев показать сложности диагностического поиска и разнообразие проявлений ангионевротического отека и хронической спонтанной крапивницы у пациентов различных возрастных групп.

Современный подход к классификации, диагностике, в том числе дифференцированной, и ведению пациентов с ангионевротическими отеками различного генеза изложен по инициативе ведущих ученых и врачей Всемирной организации алергологов и Европейской академии алергологии и клинической иммунологии в обновленном консенсусе «The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update». Ознакомление с этим документом поможет практикующим врачам вовремя верифицировать диагноз и назначить адекватную терапию таким пациентам.

Ключевые слова: ангионевротический отек, хроническая спонтанная крапивница, диагностика, лечение.

Вступ

За даними спостережень практикуючих лікарів, останнім часом значно зросла кількість пацієнтів, у тому числі дитячого віку, з ізольованими ангионевротичними (АН) та АН на тлі кропив'янки і свербіжу. Часто ці патологічні прояви не купіруються традиційними методами терапії, а ефект від використання стероїдів є тимчасовим. Очевидно, причинами зазначеної симптоматики є комплексні порушення, які

потребують більш глибоких знань етіології та патогенезу цієї проблеми.

За ініціативи провідних вчених і лікарів Всесвітньої організації алергологів (WAO) і Європейської академії алергології і клінічної імунології (EAACI) був розроблений консенсус ведення пацієнтів з АН, який періодично оновлюється. Останній варіант — «The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update».

Таблиця

Класифікація спадкового ангіонабряку*

Форми САН	
С1-ІНГ недостатність/дефект	С1-ІНГ у межах норми
САН-1, САН-2	САН-FXII, САН-ANGPT1, САН-PLG, САН-UNK

Примітка: САН-1 – спадковий ангіонабряк внаслідок недостатності С1-ІНГ; САН-2 – спадковий ангіонабряк внаслідок дисфункції С1-ІНГ; САН-FXII – спадковий ангіонабряк з мутацією в гені FXII; САН-ANGPT1 – спадковий ангіонабряк з мутацією в гені ангіопоетину-1; САН-PLG – спадковий ангіонабряк з мутацією в гені плазміногену; САН-UNK – спадковий ангіонабряк через невідомі мутації.

Згідно з консенсусом, АН трактується як локалізована підвищена проникність кровоносних судин глибоких шарів шкіри/підшкірної тканини або слизової/підслизової тканин, що призводить до набряку [3].

Класифікація усіх виявлених та генетично ідентифікованих форм спадкового ангіонабряку (САН) наведена у таблиці.

Спадковий АН з нормальним С1-ІНГ (САН nС1-ІНГ) – це дуже рідкісна хвороба. Клінічна симптоматика даної патології багато в чому нагадує САН-1/2. Донедавна основною причиною САН nС1-ІНГ вважали мутацію фактора XII (САН-FXII). На сьогодні описано ще дві нові мутації в генах ангіопоетину (ANGPT1) та плазміногену (PLG), які асоціюють з САН nС1-ІНГ [1]. Проте слід зазначити, що у більшості хворих із САН nС1-ІНГ не виявлено жодної мутації генів, тому причина залишається невідомою (САН-UNK). За результатами клінічних досліджень виявлено, що у пацієнтів з мутацією FXII важливу роль у розвитку САН nС1-ІНГ відіграє брадикінін [2].

Набутий АН з низьким рівнем С1-ІНГ (НАН-С1-ІНГ) проявляється у пацієнтів через дефіцит С1-ІНГ внаслідок низки набутих причин. Даний вид АН досить поширений, причому важливу роль у його патогенезі також відіграє брадикінін (наприклад, НАН-С1-ІНГ через вживання інгібіторів АПФ або через медіатори мастоцитів) (наприклад, АН з кропив'яркою чи анафілактичний АН) [4].

САН-1/2 – рідкісна аутосомно-домінантна хвороба/стан, яка виявляється приблизно в 1:50 000 випадків. Поширеність хвороби має регіональні особливості. САН-1/2 викликається однією з понад 450 різних мутацій у гені SERPING1, який кодує С1-ІНГ. Так, приблизно у 20–25% хворих розвивається мутація *de novo* гена SERPING1, яка й несе відповідальність за дану хворобу [7].

Для діагностики САН-1/2 використовують визначення функціональної активності сиро-

ваткового/плазматичного С1-ІНГ, рівнів С1-ІНГ і С4 компонента комплементу. При САН-1, який спостерігається приблизно у 85% пацієнтів, рівень і функція С1-ІНГ є низькими. При САН-2 концентрація С1-ІНГ є нормальною або підвищеною, а функція С1-ІНГ – зниженою. Щодо рівня С4, то він у пацієнтів із САН-1/2 зазвичай низький і його інформативність обмежена [9]. Зважаючи на те, що при САН рівні компонентів комплементу С3 та СН50 будуть у межах норми, їх визначення неінформативне. Проведення генетичних досліджень щодо секвенування гена SERPING1 (включаючи пренатальну діагностику) також не можна вважати альтернативою через високу вартість методу. Генетичне тестування може бути актуальним лише в конкретних випадках, таких як мозаїцизм, передусім для правильного генетичного консультування пацієнтів [5]. Таким чином, на сьогодні вважається оптимальним біохімічне дослідження рівнів С1-ІНГ.

Для невідкладної допомоги при АН препаратами вибору виступають концентрати С1-ІНГ, причому раннє лікування пов'язане з більш коротким часом розрешення симптомів та коротшою загальною тривалістю атаки, незалежно від важкості нападу. Якщо дані препарати недоступні, то для купірування нападів рекомендовано застосовувати свіжозаморожену плазму (СЗП). Застосування антифібринолітичних засобів (наприклад, транексамової кислоти) або андрогенів (наприклад, даназол) для лікування нападу САН не доцільне [8].

Пацієнтам із САН-1/2 також рекомендується проводити короткочасну профілактику концентратом С1-ІНГ перед діагностичними, терапевтичними та стоматологічними процедурами, хірургічними втручаннями, пов'язаними з будь-яким механічним впливом на верхні відділи респіраторного чи травного каналів [10]. Щодо довготривалої профілактики, то вона повинна бути персоналізованою з урахуванням активності захворювання, частоти нападів, якості життя пацієнта та наявності необхідних препаратів [6].

Наведені нами клінічні випадки демонструють складність діагностичного пошуку та різноманітність проявів АН та хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів різних вікових груп.

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

Клінічний випадок 1

Дівчина Г., 12 років, мешканка Дніпропетровської області, госпіталізована у педіатричне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» зі скаргами на рецидивний уртикарний висип та АН протягом останніх 8 місяців. Об'єктивно при першому огляді у лікарні: стан дитини погіршений за рахунок розповсюдженого уртикарного висипу зі свербезом. Із анамнезу відомо, що дівчина вважається хворою з червня 2017 року. Захворювання розпочалося з підвищення температури тіла до 39,6 С° і катаральних проявів. Температура трималася близько тижня і погано піддавалася лікуванню, у зв'язку з чим звернулися до дільничного лікаря, який призначив аугментин, евказолін, ципрофарм. Після двох днів прийому перерахованих вище препаратів мати дівчинки помітила дифузні висипання рожевого кольору у вигляді пухирів, які локально зливалися. Висипи супроводжувалися значним свербезом, локальними набряками обличчя (здебільшого у вечірній час) (рис.1).

Невідкладна допомога — в/в дексаметазон, супрастин. Лікування за місцем проживання (антигістамінні препарати 1-го та 2-го покоління, системні стероїди в/в) не мало ефекту. Анамнез життя без значних особливостей — 1 вагітність, 1 пологи шляхом кесаревого розти-

ну у термін 39 тижнів із вагою при народженні 2510 г, зростом — 58 см. Грудне вигодовування один місяць, штучне — суміш НАН. До червня 2017 р. дитині були проведені щеплення згідно з Національним календарем щеплень. Перенесених травм та операцій не було. Вітряна віспа у 10 років, ГРВІ 1–2 рази на рік. Алергологічний анамнез: одноразово у віці 6 років відмічалася холодова алергія та реакція у вигляді дрібнопапульозного висипу на молоко і морозиво. Супутні захворювання — цукровий діабет 1 типу, важкий перебіг з 5-річного віку. Спадковий анамнез обтяжений: мама, 39 років, — сечокам'яна хвороба, тато, 44 роки, — цукровий діабет.

Лікування на етапі стаціонару: ніксар 20 мг/добу, сингуляр 5 мг, де-нол 40 мг/добу, урсофальк 15 мг/кг/добу. Дитині призначена біотерапія: ксолар (омалізумаб) 150 мг — протягом 6 місяців 1 раз на 4 тижні. Перше введення омалізумабу дитина перенесла без ускладнень. Однак через п'ять днів після другого введення омалізумабу було зареєстровано різке погіршення загального стану дитини — з'явилися розповсюджені уртикарні висипання з явищами АН. Було призначено метипред 28 мг/добу — 5 днів, підвищена доза ніксару до 30 мг — стан стабілізувався.

Лабораторні/інструментальні обстеження: загальний аналіз крові (ЗАК) — у межах віко-



Рис. 1. Дифузні висипання рожевого кольору у вигляді пухирів, які локально зливаються



Рис. 2. Приклад ангіоневротичного набряку руки у пацієнта



Рис. 3. Папульозний висип на тулубі, без свербезу, що не знімався антигістамінними препаратами

вої норми (N), біохімічний аналіз крові (БАК) — N, загальний аналіз сечі (ЗАС) — N.

Рівень сироваткової триптази (у динаміці): 17,9 мг/мл, 16,8 мг/мл, 16,4 мг/мл (<11 мкг/л).

Показники загального IgE (у динаміці): 24,7 МЕ/л, 45,2 МЕ/л, після першого введення Ксолару підвищення рівня загального IgE — 120,2 МЕ/л (<60 МЕ/л).

Скринінг алергії: харчової — «fx5, інгаляційної — fadiator» (МД «Діла» — негативні).

Рівень загальних імуноглобулінів: IgA — 1,62 г/л (0,63–4,84), IgM — 1,83 г/л (0,22–2,93), IgG — 8,74 г/л (5,40–18,22), ЦІК — 27% (<50%).

Anti-ENA скринінг — не виявлені.

Компонент комплементу C4-0,19 г/л (0,12–0,36 г/л).

Гормони щитовподібної залози Т4 — 1,24 нг/дц (0,6–1,4), ТТГ — 3,27 мкЕД/мл (0,3–5,4).

Білкові фракції: альбумін — 42,9 г/л, альфа 1 — 1,7 г/л, альфа 2 — 7,2 г/л, бета — 6,0 г/л.

Копрограма — варіант норми.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) — органи вікових розмірів, без вогнищево-деструктивних змін.

УЗД щитоподібної залози — залоза розташована типово, не збільшена, середньої ехогенності, кровоток помірний, структура однорідна.

Дитині проведено тестування з аутологічною сироваткою із позитивним результатом у вигляді пухиря розміром до 50 мм, що зберігався протягом 6 годин. Шкірна та внутрішньошкірна проби з препаратами інсуліну (актрапід, левемір) — негативна.

Введення ксолару 150 мг 3-й раз пройшло без ускладнень.

Активність кропив'янки контролюється за шкалою UAS7. Результат — 5–10 балів (протягом двох тижнів).

Діагноз: «Хронічна ідіопатична (автоімунна) кропив'янка із АН. Цукровий діабет 1 тип, важкий перебіг. Передній сухий риніт. Міопія середнього ступеня тяжкості».

Рекомендовано: подальше проведення біотерапії омалізумабом 150 мг/добу протягом трьох наступних місяців з метою досягнення повного контролю хронічної ідіопатичної кропив'янки.

Клінічний випадок 2

Жінка, 52 роки, одружена, має чотирьох дітей. Скарги на періодичний сильний біль у животі, нудоту, блювоту, запор, набряк кисті руки, виразна загальна слабкість на тлі

нормальної температури. У 2015 р. пацієнтка звернулася на кафедру клінічної імунології та алергології Львівського національного університету імені Данила Галицького, де був записаний САН і рекомендоване додаткове лабораторне обстеження.

Анамнез захворювання. Перші ознаки хвороби з'явилися у 10 років у вигляді болю у животі з нудотою і блювотою, що повторювалися один раз на 3–6 місяців. З віком частота та інтенсивність нападів наростала. Дотримання дієти не зменшувало частоту та інтенсивність нападів. Частіше напади з'являлися після стресу та надмірного вживання томатів і горіхів. Напади характеризувалися болем у животі чи в спині, які супроводжувалися нудотою, неодноразовою блювотою, що приносили короткочасне полегшення. Через кілька годин біль іррадіював у нижню частину живота, ставав інтенсивнішим, з'являлися виразна загальна слабкість, сплутаність свідомості, виразна артеріальна гіпотонія. Вказані симптоми тривали впродовж доби, після чого з'являлися спрага, поліурія з незначним больовим синдромом. Біль минав самостійно через 1–2 дні. Неодноразово зверталась до лікарів, проводилися різноманітні обстеження, у тому числі ЗАК і БАК, ревмопроби, бактеріологічні дослідження тощо, у яких не виявлено відхилень від норми. Процедури фіброгастродуоденоскопії сприяли посиленню болю. На основі проведених досліджень виставляли діагноз гострої кишкової інфекції чи гастриту, або панкреатиту з наступним призначенням відповідного лікування, що не приносило полегшення. При неодноразовому проведенні УЗД ОЧП в момент нападу виявляли наявність вільної рідини в черевній порожнині, що давало підстави думати про онкопатологію. У дорослому віці періодичність нападів стала один раз на місяць, почали з'являтися зовнішні набряки окремих частин тіла (кисть руки, стопа, обличчя у ділянці очей і губ), які частіше виникали після стискання тканин, незначного травмування або фізичного чи психічного навантаження (рис. 2).

Із сімейного анамнезу відомо, що в батька були схожі напади, які часто трактувалися як набряк Квінке, оскільки біль у животі супроводжувався набряком обличчя і слизових верхніх дихальних шляхів на тлі зниження артеріального тиску. При цьому застосування антигістамінних препаратів і системних глюкокортикостероїдів не зменшувало прояви захво-

рювання. В обох старших синів-двійнят віком 21 рік напади болю у животі почали з'являтися у 7 років на тлі стресу чи емоційного перевантаження. З віком частота нападів та їх інтенсивність посилювалися, періодичність їх збільшувалась до 1–2 разів на місяць, а тривалість — до 3 діб.

Дані об'єктивного огляду. Жінка оглянута через два дні після нападу болю у животі. Пацієнтка звичайної статури, нормального живлення. Шкіра та видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Лімфатичні вузли та щитоподібна залоза при пальпації не збільшені. М'язовий тонус задовільний, пастозність тканин відсутня. При аускультатії у легенях з обох боків везикулярне дихання, тони серця — звучні, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, дещо чутливий у правій здухвинній ділянці. При огляді на правій кисті набряк білуватого кольору, щільний, з чіткою межею зі здоровою тканиною. Свербіж, больові відчуття і висип відсутні.

Дані лабораторного дослідження: ЗАК — N, БАК — N, ЗАС — N, загальний IgE — 6,72 KU/L, IgA, IgM, IgG — N. Компоненти комплексу: С3 — 0,91 г/л (0,9–1,8 г/л), С4 — <0,02 г/л (0,1–0,4 г/л), С1q — 0,03 г/л (0,2–0,39 г/л), акт. С1q — 74,5% (70–130%).

Діагноз: «Спадковий ангіоневротичний набряк 1 типу».

Рекомендовано періодичне введення концентрату С1-ІНГ.

Клінічний випадок 3

Пацієнт А., 37 років, мешканець Львівської області, у травні 2018 р. звернувся за консультацією на кафедру клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Із анамнезу відомо, що чоловік у ранньому дитинстві мав проблеми з харчовою непереносимістю, яку диференціювали із харчовою алергією та пов'язували з особливостями перебігу вагітності та пологів матері (хронічна та гостра гіпоксія). Але ситуація з часом стабілізувалася, і пацієнт до 30 років вважав себе практично здоровим. Але має діагностовану у 2014 р. астено-тератоспермію (одружений протягом 11 років, дітей немає). У 2010 р. з'явилася локальна алопеція на обличчі (місцеве лікування та вітамінотерапія без ефекту), через чотири місяці на тулубі виник папульозний висип, без свербежу, не знімався антигістамінними препаратами, з часом минув самостійно (рис.3). Через три місяці — повторний висип. Призначення декса-

метазону одноразово було ефективним, а також викликало ефект відновлення щетини. Після цього з'явилися скарги на часте сечовипускання і проноси. Через рік (2012 р.) — висипи без свербежу аналогічної локалізації (лише тулуб). На тлі флостерону одноразово і сорбентів спостерігався розвиток ремісії впродовж року. У 2013 р. вперше з'явився АН на долонях і стопах зі свербежем. Антигістамінні препарати були неефективними, а системні стероїди мали тимчасовий ефект. Через два місяці стався рецидив із появою АН на обличчі. Після призначення системних стероїдів, антигістамінних препаратів та інфузійної дезінтоксикаційної терапії стан нормалізувався.

Пацієнту виконані ендоскопічні обстеження з висновком про ерозивно-геморагічну гастропатію, при повторному обстеженні виникла підозра на целиакію. Було проведено гістологічне дослідження біоптату слизової тонкої кишки та описані зміни, які вказували на ймовірність хвороби Уіпла (за результатами патоморфологічного дослідження). Три наступні роки пацієнт знаходився на безглютеновій дієті. Впродовж цих років (2014–2016 рр.) постійно відчував дискомфорт, свербіж долонь і стоп без набряку, мав щоденні рідкі випорожнення (2–4 рази на день). У 2017 р. знову розвинувся розповсюджений висип із підвищенням температури до 38,6–39 °С, яка утримувалася три доби, виявлено збільшені шийні лімфатичні вузли (м'які, болючі). Лікування на попередніх етапах: в/в дексаметазон, тіосульфат натрію 30%, супрастин, метрогіл, амінокапронова кислота, флостерон. Починаючи з березня 2018 року, пацієнта турбують щомісячні рецидивні папульозні висипи на тулубі без свербежу, АН стоп і долонь зі свербежем, особливо після механічного подразнення (тримання молотка, ручки від сумки, тісне взуття тощо), свербіж і набряк волосистої частини голови, локальна алопеція на обличчі. Лікування на даному етапі у вигляді антигістамінних препаратів (4-разова доза), мутафлору та 5 курсів плазмаферезу — неефективне. Зберігається періодична лихоманка. Спадковий анамнез без ускладнень. Консультація онколога — без застережень.

Лабораторні/інструментальні обстеження: ЗАК — N, БАК — N (лише холестерин 5,18 мкмоль/л (<5 мкмоль/л), ЗАС — N, tIgE — 145,6 МО/мл, триптаза у періоді набряку — 23,4 (N<11), sIgE до аероалергенів 0 клас, скринінг ХА «fx 5, fadiator» — негативний. Коагулограма — N.

Дослідження С3, С4, С2, С1q – N, РФ – N, СРП – N, АСЛО – N.

ANA<0,41 (N), аутоімунні антитіла – МРО, PR3, LC1, LKM 1, РМ/Sc1100, SRP 54, SP 100, gr 210, Ku, Sm, U1-snRNP – 1 клас.

IgA, IgG до гліадину – негативні, фекальний кальпротектин – N.

Бакпосів калу: загальна кількість кишкової палички 38 млн/г (N 150–600 млн/г), *S. aureus* – 4×10^4 (N до 10^4).

Імунограма: CD3⁺ – 81,2% (N 60–80%), CD16/56⁺ – 12,3% (N 3–10%), CD8⁺ – 44,9% (N 19–35%), CD4⁺/CD8⁺ – 0,86 (1,0–2,5), окислювальна інтенсивність гранулоцитів – 16,5 (N 8–15), моноцитів – 18,2 (N 10–17), ЦІК – 64 (N 10–108), решта показників у межах норми.

Антитіла до гельмінтів – негативні, в анамнезі лікування від аскаридозу.

Дослідження на TORCH і HIV – негативні.

УЗД щитоподібної залози: ознаки дифузного зобу III ступеня, гормони щитоподібної залози – N, АТПО<10 мкМЕ/мл (негативні).

Гормони надниркової залози – N.

УЗД ОЧП (2018) – ознаки жирової інфільтрації паренхіми печінки (виконує призначення гастроентеролога).

Біопсія тонкого кишечника (2018) – склерозивні зміни слизової, атрофія ворсинок.

Комп'ютерна томографія ОЧП і органів малого тазу – органічних змін ОЧП не виявля-

но (2014); фокальний стеатоз 4 сегмента печінки, кіста 5 сегмента печінки, зміни в стінці сечового міхура (2018).

Магнітно-резонансна томографія ОЧП (2018) – дрібна кіста 6 сегмента печінки.

Діагноз: «Хронічна спонтанна кропив'янка із АН. Хвороба Уіппла (за результатами патоморфологічного дослідження). Недиференційоване аутоімунне захворювання?»

Рекомендовано. Розглядаються можливість призначення системних ГКС у вигляді метипреду та/або цитостатичної терапії циклоспорином. Не виключено призначення біотерапії – омалізумаб ксолар.

Висновки

Наведені клінічні випадки демонструють складність диференціальної діагностики різних патологічних станів, що супроводжуються ангіоедемою з кропив'янкою або без неї. Принципово важливо враховувати детальні анамнестичні дані і локальні можливості лабораторних досліджень. Ознайомлення з основними принципами, викладеними в оновленому консенсусі з АН, допоможе практикуючим лікарям вчасно верифікувати діагноз і призначити адекватну терапію таким пацієнтам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M et al. (2018, Mar). Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 141(3):1009–1017. doi 10.1016/j.jaci.2017.05.020. pii: S0091-6749(17)30921-1.;
2. Binkley KE, Davis A 3rd. (2000). Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 106:546–550.
3. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. (2006). Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 119:267–274
4. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. (1972). Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol.* 1:39–52.
5. Ebo DG, Van Gasse AL, Sabato V et al. (2017). Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6:277–279.
6. Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. (1999). The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 57:404–408.
7. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. (2011). SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 49:18–27.
8. Maurer M, Aberer W, Bouillet L et al. (2013). Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 8:e53773.
9. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lopez-Lera A, Lopez-Trascasa M, Caballero T. (2016). Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol.* 36:16–18.
10. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. (2011). Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy.* 66:192–196.

Сведения об авторах:

Зубченко Светлана Александровна — к.мед.н., ассистент каф. аллергологии и клинической иммунологии Львовского НМУ имени Д. Галицкого.

Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. +38 (032) 275-61-42.

Шарикадзе Елена Викторовна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. +38 (044) 236-77-11.

Маруник Степан Романович — аспирант каф. анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Братиславская, 3; тел. +38 (044) 518-41-57.

Ломиковская Марта Павловна — к.мед.н., ассистент каф. аллергологии и клинической иммунологии Львовского НМУ имени Д. Галицкого.

Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. +38 (032) 275-61-42.

Потемкина Галина Александровна — к.мед.н., доц. каф. аллергологии и клинической иммунологии Львовского НМУ имени Д. Галицкого.

Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. +38 (032) 275-61-42.

Статья поступила в редакцию 27.05.2018, принята к печати 03.11.2018.

УДК 616-006.441-036.17-053.2

Н.И. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, И.Н. Поддубная^{1,2}

Проблемы резистентности в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая детская больница №16»

Харьковского городского совета, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):65-68; doi 10.15574/SP.2018.95.65

Лимфомы занимают третье место в структуре злокачественных опухолей у детей и подразделяются на два основных типа: болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Все типы НХЛ у детей относятся к опухолям высокой степени злокачественности, что указывает на очень быстрый и диффузный рост. Крупноклеточная лимфома составляет 30% от числа всех НХЛ у детей. НХЛ у детей — это системное заболевание даже при наличии одного опухолевого очага в момент установления диагноза. Поэтому при лечении используется, как правило, комбинированная химиотерапия. Аутологичная или аллогенная трансплантация костного мозга и периферических стволовых клеток применяется у отдельных больных НХЛ при неполном ответе на лечение или рецидиве заболевания.

Цель: выявление роли биохимических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров в развитии резистентности при лечении лимфом у детей.

Материалы и методы. Проведено тщательное биохимическое, молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое обследование ребенка и анализ неблагоприятного исхода.

Результаты. На основании проведения биохимического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического обследования подтверждена неблагоприятная роль ряда показателей в развитии резистентности при лечении лимфом у детей.

Выводы. У детей, страдающих НХЛ, на ранних этапах необходимо проведение современных биохимических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования, что позволит дифференцированно подходить к терапии данного заболевания.

Ключевые слова: резистентность, лимфомы, дети.

Problems of resistance in the treatment of diffuse B-large-cell lymphoma in children

N. Makieeva^{1,2}, Yu. Odinets^{1,2}, I. Poddubnaya^{1,2}¹Kharkiv National Medical University, Ukraine²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital №16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

Lymphomas occupy the third place in the structure of malignant tumors in children and are divided into two main types: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). All types of NHL in children are tumors of a high degree of malignancy that indicates to very rapid and diffuse growth. Large cell lymphoma is up to 30% of all NHL in children. NHL in children is a systemic disease, even with one tumor lesion at the time of diagnosis. Therefore, as a rule combined chemotherapy is used.

Autologous or allogeneous bone marrow and peripheral stem cell transplantation is used in some patients with NHL with an incomplete response to treatment or recurrence of the disease.

Objective: to identify the role of biochemical, molecular genetic and immunohistochemical markers in the development of resistance in the treatment of lymphomas in children.

Materials and methods: A thorough biochemical, molecular genetic and immunohistochemical examination of the child and the analysis of the unfavorable outcome were carried out.

Results: An unfavorable role of some markers in the development of resistance in the treatment of lymphomas in children was confirmed based on biochemical, molecular genetic and immunohistochemical examinations.

Conclusions: In children suffering from non-Hodgkin's lymphomas, in the early stages, it is necessary to conduct modern biochemical, immunohistochemical and molecular genetic research methods, which will allow a differentiated approach to the treatment of this disease.

Key words: resistance, lymphomas, children.

Проблеми резистентності у лікуванні дифузної В-великоклітинної лімфоми у дітей

Н.І. Макеєва^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, І.М. Піддубна^{1,2}¹Харківський національний медичний університет, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Лімфоми посідають третє місце у структурі злоякісних пухлин у дітей і підрозділяються на два основні типи: хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) та неходжкінські лімфоми (НХЛ). Усі типи НХЛ у дітей належать до пухлин високого ступеня злоякісності, що вказує на дуже швидке і дифузне зростання. Великоклітинна лімфома становить 30% від числа усіх НХЛ у дітей. НХЛ у дітей — це системне захворювання навіть за наявності одного пухлинного вогнища в момент встановлення діагнозу. Тому при лікуванні використовується, як правило, комбінована хіміотерапія. Аутологічна або алогенна трансплантація кісткового мозку і периферичних стовбурових клітин застосовується в окремих хворих НХЛ за неповної відповіді на лікування або рецидиву захворювання.

Мета: виявлення ролі біохімічних, молекулярно-генетичних та імуногістохімічних маркерів у розвитку резистентності при лікуванні лімфом у дітей.

Матеріали і методи. Проведено ретельне біохімічне, молекулярно-генетичне та імуногістохімічне обстеження дитини та аналіз несприятливого результату.

Результати. На підставі проведення біохімічного, молекулярно-генетичного та імуногістохімічного обстеження підтверджена несприятлива роль ряду показників у розвитку резистентності при лікуванні лімфом у дітей.

Висновки. У дітей, які страждають на НХЛ, на ранніх етапах необхідно проведення сучасних біохімічних, імуногістохімічних і молекулярно-генетичних методів дослідження, що дозволить диференційовано підходити до терапії даного захворювання.

Ключові слова: резистентність, лімфоми, діти.

Введение

Помимо первичных заболеваний, часть случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) являются вторичными, несущими клинические, морфологические, иммунологические и молекулярные признаки

предшествующего хронического лимфолейкоза или индолентной В-клеточной лимфомы, таким образом, представляя собой конечный этап клональной эволюции данных опухолей [1]. Поскольку ДВККЛ является гетерогенной группой лимфатических опухолей, очевидна

необходимость ее детализации, а также выявление тех особенностей, на которые будет ориентирован выбор программ полихимиотерапии (ПХТ).

Последние годы развития онкогематологии ознаменовались появлением новых иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования опухолевых клеток, что позволило более подробно охарактеризовать гетерогенность диффузной ДВККЛ. По мере накопления данных по морфологическим, иммунологическим и молекулярно-биологическим особенностям ДВККЛ менялись классификации этой высокоагрессивной опухоли. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008 г.) опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани [3], ДВККЛ представлена тремя морфологическими вариантами: центробластным, иммунобластным, анапластическим; двумя молекулярными подгруппами: GCB (germinal centre B-cell like) — подобный В-клеткам герминативного происхождения; когда опухолевые клетки экспрессируют большинство антигенов, характерных для экспрессии нормальных В-клеток герминального центра (например, CD10); ABC (activated B-cell like) — подобный активированным В-клеткам крови, данный подтип ДВККЛ обладает негативной экспрессией CD10.

Клиническое наблюдение

Девочка Т., 15 лет, находилась на стационарном лечении в гематологическом отделении городской клинической детской больницы №16 с 03.11.16 по 26.12.16 с диагнозом: «Диффузная В-крупноклеточная лимфома, III стадия. Цитостатическая болезнь, миелосупрессивный синдром, стоматогастроэнтероколит, ДВС-синдром. Полиорганная недостаточность. Хронический субкомпенсированный тонзиллит. Хроническая персистирующая инфекция Эпштейн—Барр».

Поступила в отделение с жалобами на увеличение лимфоузлов в области шеи, тошноту, повышение температуры до 38,9°C. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с 25.09.2016 г., когда отмечалось повышение температуры до 39°C. Самостоятельно принимала парацетамол, новирин. 27.09.2016 г. ребенок был осмотрен педиатром, был поставлен диагноз: «Острый тонзиллит». Получала антибактериальную терапию в течение 5 дней. 30.09.16 г. появилось увеличение шейного лимфоузла

слева, безболезненного при пальпации, сохранялась лихорадка до 39°C. 04.10.16 г. ребенок был повторно осмотрен педиатром и направлен на консультацию к ЛОР-врачу и хирургу, которые направили ребенка в инфекционную больницу, где был поставлен диагноз: «Инфекционный мононуклеоз». Девочка находилась на лечении в стационаре в течение недели. Появилось увеличение шейных лимфоузлов с правой стороны, лихорадка сохранялась, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Выписана по настоянию родителей. В связи с отсутствием положительной динамики вновь поступила в инфекционную больницу, где находилась еще одну неделю с диагнозом: «Инфекционный мононуклеоз». У ребенка возник стоматит и двусторонний конъюнктивит. Была консультирована гематологом, и для уточнения диагноза 29.10.16 г. была произведена биопсия шейного лимфоузла. Гистологическое заключение: «Диффузная В-крупноклеточная лимфома». Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в гематологическое отделение.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, тяжесть обусловлена интоксикацией и лимфопролиферативным синдромом. Лихорадила на фебрильных цифрах. Беспокоил кашель, заложенность носовых ходов. Обращало внимание затрудненное храпящее дыхание, выраженное двустороннее увеличение шейных лимфоузлов в виде плотного безболезненного конгломерата до 8 см в диаметре. Пальпировались множественные подмышечные лимфоузлы до 4 см в диаметре, больше слева. Отмечались птоз, инфильтрация и отечность левого века. Выражены симптомы интоксикации. Кожные покровы бледные, на верхних конечностях множественные подкожные кровоизлияния. Гипертрофия небных миндалин с грязно-белым налетом. В легких жесткое дыхание, в нижних отделах ослабленное. Печень до 4 см, селезенка до 3 см ниже края реберной дуги. Во время пребывания в стационаре на третьи сутки появились опухолевидные образования в обеих молочных железах и на передней стенке грудной клетки, снижение слуха справа, рвота со сгустками крови, кольцевидная сыпь на переднебоковых поверхностях туловища (на фоне полихимиотерапии).

Клинический анализ крови: Нв — 72 г/л, Эр — $2,6 \times 10^{12}$ /л, ЦП — 0,8, лейкоциты — $2,6 \times 10^9$ /л, п/я — 1%, с/я — 50%, лимфоциты — 42%, моноциты — 3%, тромбоциты — 118×10^9 /л, СОЭ — 15 мм/час.

Группа крови — В(III), Rh +, сахар крови — 4,8 ммоль/л, мочевины крови — 2,8 ммоль/л, креатинин крови — 70 мкмоль/л. Протеинограмма: общий белок — 56 г/л. Острофазовые показатели: гликопротеиды — 0,585 ед, серомукоид — 6,0 ед. Электролиты крови: рН — 7,475, Ht — 25%, Na — 136,6 ммоль/л, K — 3,07 ммоль/л, Ca⁺⁺ — 0,72 ммоль/л. Мочевая кислота крови: 0,3 ммоль/л. Функциональные пробы печени: АЛТ — 1,3 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 6 ед, тимоловая проба — 9,4 ед, общий билирубин — 14 мкмоль/л, прямой — 4 мкмоль/л, непрямой — 10 мкмоль/л. Клинический анализ мочи: отн. плотность — 1009, белок — 0,32 г/л, лейкоциты — 8–9 в поле зрения.

Патогистологическое исследование биоптата лимфоузла: крупноклеточная диффузная лимфома. Миелограмма: атипичные клетки не обнаружены.

Компьютерная томография головного мозга: без патологических образований.

Компьютерная томография органов шеи, грудной клетки и брюшной полости: КТ-признаки массивной лимфаденопатии шеи, мягкотканного компонента носо- и ротоглотки, очагово-фокусного поражения обоих легких, печени, селезенки, почек, щитовидной железы. Двусторонний гидроторакс (больше справа), асцит, гидроперикард.

На ЭКГ снижение процессов реполяризации миокарда желудочков.

На УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия с множеством мелких гипоэхогенных очагов диаметром 6,2 мм и увеличенным количеством лимфоузлов в воротах печени, а также аналогичных очагов в селезенке.

Результаты ИФА: герпес 1, 2 типов IgG — отр., ЦМВ IgM — отр., ВЭБ к капсидному антигену VCA IgG — 0,178 (норма до 0,155), ВЭБ к ядерному антигену NA IgG — отр., ВЭБ к капсульному антигену VCA IgM — 1,093 (норма до 0,246), ВЭБ к раннему антигену EA IgG — 0,319 (норма 0,323), герпес 6 типа (IgM + IgG) — 1,322 (норма до 0,406).

Ликвор: цитоз 3×10^6 /л.

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей.

С 07.11.16 г. по жизненным показаниям начат курс полихимиотерапии

по программе НХЛ-ГДЛУ-2000 в составе дексаметазона, эндоксана 375 мг/м² и с 12 по 16.11.16 г. ПХТ по схеме блока «СС» (в связи с наличием прогностически неблагоприятных иммуногистохимических и биохимических маркеров). Получала также инфузионную, антибактериальную, противогрибковую терапию, трансфузию эритроцитарной массы, тромбоцитов, свежезамороженной плазмы.

На вторые сутки после окончания блока ПХТ вырос геморрагический синдром в виде обильной петехиальной сыпи на передней брюшной стенке, в течение суток сыпь распространилась на грудную клетку, конечности, появилась рвота со сгустками крови, обильное кровотечение из слизистых полости рта, желудочно-кишечное кровотечение, в связи с чем ребенок был переведен в отделение реанимации. Сохранялась лихорадка на фебрильных цифрах, некупируемое желудочно-кишечное кровотечение. Анемия со снижением уровня гемоглобина до 48 г/л, лейкопения — $0,1 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — $4,0 \times 10^9$ /л. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться; 24.11.16 г. выросла дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок был переведен на ИВЛ. 26.11.16 г. на фоне инфузионной терапии развилась артериальная гипотензия, не поддающаяся коррекции непрерывной инфузией допамина. 26.11.16 г. в 17.00 наблюдалась остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта, в 18.20 констатирована биологическая смерть.

В результатах иммуногистохимического исследования данного ребенка: CD20 (фолликулярный маркер В-клеток) — позитивная реакция, CD3 (поверхностный маркер, специфичный для всех клеток субпопуляции Т-лимфоцитов) — негативная реакция, CD10 (маркер клеток герминативного центра и лимфом, происходящих из них) — негативная реакция, CD44 — экспрессия CD44 является прогностически неблагоприятным признаком диффузной крупноклеточной лимфомы [2] — позитивная реакция, Ki67 Protein — 70%. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования. Пролифе-

ративная активность является ведущим фактором, как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, в значительной степени определяющая скорость роста новообразования, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход онкологического заболевания. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% опухоль считается высоко агрессивной. Terminal Desoxynucleotidyl Transferase (RTU-TdT-339) — негативная реакция. Высокие уровни ферментной активности определяются в лейкоцитах и костном мозге при определенных типах лейкозов. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), в норме не превышающий для данного возраста 250 Ед/л, у ребенка составлял 692 Ед/л, что является неблагоприятным прогностическим признаком [6]. Эффективность стандартной химиотерапии всегда ниже для ABC, чем для GCB варианта ДВКЛ [5]. Данный подтип ДВКЛ имеет наиболее неблагоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость больных не превышает 35% [4].

Кроме того, что клиническое течение ДВКЛ в целом характеризуется склонностью

к быстрой генерализации, определяя неблагоприятный прогноз и высокую летальность, у ребенка отмечалось крайне неблагоприятное сочетание иммуногистохимических и биохимических маркеров, обусловивших резистентность к проводимой терапии.

Выводы

1. Неходжкинские лимфомы у детей относятся к опухолям высокой степени злокачественности с быстрым диффузным ростом.

2. У детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, для распознавания заболевания на ранних этапах необходимо проведение тщательного дифференциального диагноза и современных иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

3. Терапия неходжкинских лимфом у детей требует дальнейшего усовершенствования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность сотрудникам гематологического отделения городской клинической детской больницы №16 г. Харькова за содействие при обследовании больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basem Magdy William, Navneeth Rao Bongu, Martin Bast et al. (2013). The utility of lactate dehydrogenase in the follow up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 35(3):189-191.
2. Charpuy B, Stewart C, Dunford AJ. (2018). Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 24(5):679-690.
3. Levashov AS, Valiyev TT, Kovrigina AM, Popa AV, Mentkevich GL. (2015). Modern oncology.3:30-41.
4. Li S, Young KH, Medeiros LJ. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 50(1):74-87.
5. Qunling Zhang, Juan J Gu, Cory Mavis et al. (2016). The Adhesion Molecule ICAM-1 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Post-Rituximab Era: Relationship with Prognostic Importance and Rituximab Resistance. Blood.128:4212.
6. Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Medicine). Lyon, France: IARC: 439.

Сведения об авторах:

Макеева Наталия Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Одинец Юрий Васильевич — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Поддубная Ирина Николаевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Статья поступила в редакцию 07.05.2018, принята к печати 04.11.2018.

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Ацетилцистеин: современные возможности применения в практике педиатра и семейного врача

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):69-76; doi 10.15574/SP.2018.95.69

В статье представлены современные данные о терапевтических возможностях применения ацетилцистеина в практике педиатра и семейного врача. Описаны его муколитические, антиоксидантные, противовоспалительные, противоионфекционные, пульмопротекторные, антиканцерогенные и антитоксические свойства. Изучается применение ацетилцистеина при острой, затяжной, рецидивирующей и хронической респираторной патологии, сопровождающейся образованием вязкой мокроты; при воспалительных и невоспалительных заболеваниях, формирующихся в результате накопления свободных радикалов и снижения синтеза глутатиона; а также в качестве детоксиканта и универсального антидота при различных отравлениях и передозировке парацетамола.

Ключевые слова: фармакологические эффекты, ацетилцистеин, дети.

Acetylcysteine: modern possibilities for use in practice of pediatricians and family doctors

G.V. Beketova, O.V. Soldatova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents modern data on therapeutic possibilities of using acetylcysteine in practice of pediatricians and family doctors. Its mucolytic, antioxidant, anti-inflammatory, anti-infectious, pulmonary-protective, anti-carcinogenic and anti-toxic properties are described. The use of acetylcysteine has been studied in acute, prolonged, recurrent and chronic respiratory pathology accompanied by the formation of viscous sputum; in inflammatory and non-inflammatory diseases developing as a result of free radicals accumulation and decrease in glutathione synthesis; as well as a detoxifier and a universal antidote for various poisonings and paracetamol overdose.

Key words: pharmacological effects, acetylcysteine, children.

Ацетилцистеїн: сучасні можливості застосування у практиці педіатра і сімейного лікаря

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

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

У статті наведено сучасні дані про терапевтичні можливості застосування ацетилцистеїну у практиці педіатра і сімейного лікаря. Описано його муколітичні, антиоксидантні, протизапальні, протиінфекційні, пульмопротекторні, антиканцерогенні та антитоксичні властивості. Вивчено застосування ацетилцистеїну при гострій, тривалій, рецидивній і хронічній респіраторній патології, що супроводжується утворенням в'язкого мокротиння; при запальних і незапальних захворюваннях, що формуються у результаті накопичення вільних радикалів і зниження синтезу глутатіону; а також у якості детоксиканта та універсального антидота при різних отруєннях та передозуванні парацетамолу.

Ключові слова: фармакологічні ефекти, ацетилцистеїн, діти.

4-17-АЦЦ-ОТС-1018

Информация для специалистов сферы охраны здоровья

Ацетилцистеин — производное аминокислоты L-цистеина (N-ацетил-L-цистеин) — является универсальным, доступным и мультифункциональным препаратом, который Всемирная организация здравоохранения включила в Перечень жизненно необходимых (т.е. препаратов у которых оптимальное соотношение эффективности, безопасности и цены) лекарственных средств [33]. Ацетилцистеин как химическое вещество был синтезирован A.L. Sheffner в 40-е годы прошлого века. А в 1950-е годы профессор В. Феррари открыл его способность разрывать дисульфидные связи мукополисахаридов слизи, что положило начало созданию нового класса препаратов — муколитиков. В 1960 году препарат был запатентован и с 1968 года началось его широкое использование в клинической практике [2,8,11].

Последующие фундаментальные исследования значительно расширили спектр фармакологических эффектов ацетилцистеина, и в настоящее время подтверждено его мощное антиоксидантное, противовоспалительное, противоионфекционное, радио- и пульмопротектор-

ное, антиканцерогенное и антиоксическое действие. Указанные эффекты обосновывают целесообразность его использования не только при острых респираторных инфекциях, но и при хронических бронхитах, муковисцидозе, наследственных и интерстициальных, в том числе хронических обструктивных, заболеваниях легких (ХОЗЛ), а также при системном фиброзе, ВИЧ-инфекции, неврологических и гастроэнтерологических заболеваниях, в качестве универсального антидота при лечении отравлений органическими и неорганическими соединениями, в т.ч. тяжелыми металлами и ацетоаминофеном (парацетамолом) [18,21,26, 28,29].

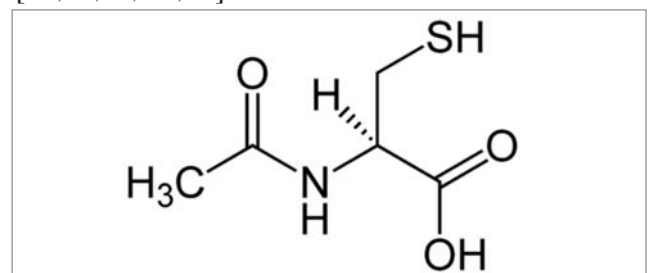


Рис. 1. Структурная формула ацетилцистеина

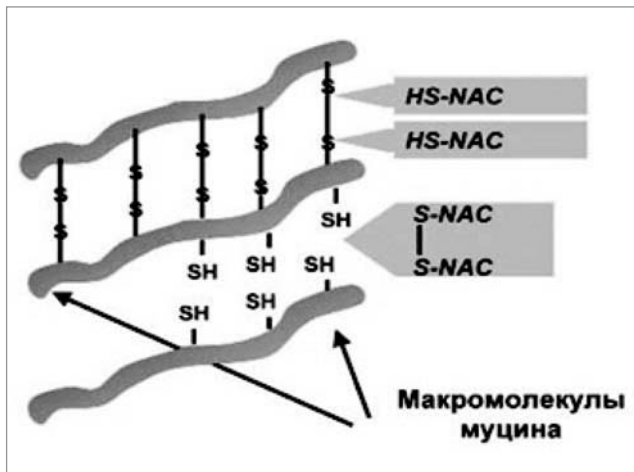


Рис. 2. Схема дисульфидных связей («мостиков») между молекулами муцинов мокроты при разрыве их молекулой ацетилцистеина

Химическая основа ацетилцистеина представлена тиоловым соединением, в структуре которого имеются свободные сульфгидрильные (-SH) группы (рис. 1).

Ацетилцистеин разрывает дисульфидные связи (мостики) муцинов (кислых мукополисахаридов) мокроты, уменьшая ее адгезивность, вязкость и улучшая реологические свойства, оптимизирует мукоцилиарный клиренс (эффективное очищение дыхательных путей (ДП), предупреждает повреждение эпителия бронхов и дисфункцию его цилиарной части (рис. 2).

Именно это вещество среди всего разнообразия мукоактивных средств является мощным муколитиком прямого действия, что обуславливает его широкое применение при респираторных заболеваниях с явлениями мукостаза, дискринии, а также при угрозе хронизации бронхолегочного процесса [1,5,7,10].

Широкие возможности применения ацетилцистеина также связаны с его хорошо изученным антиоксидантным действием — как прямым (обусловленным наличием свободной (-SH) тиоловой группы), так и непрямым (за счёт того, что он является предшественником важнейшего компонента антиоксидантной системы — глутатиона) [8]. В результате реакции деацетилизации ацетилцистеин превращается в цистеин, который участвует во внутриклеточном синтезе глутатиона в легких и печени, активно связывая свободные радикалы (ОН, H₂O₂ и O₂). Известно, что чрезмерный оксидативный стресс при любом воспалительном процессе приводит к окислительной модификации белков, липидов, ДНК с последующей гибелью клеток. Реактивные SH-группы ацетилцистеина связываются с окислитель-

ными свободными радикалами и нейтрализуют их, реализуя, в том числе, и противовоспалительный эффект. Антиоксидантное и противовоспалительное действие ацетилцистеина особенно важно при гриппе и других ОРВИ, протекающих с высокой температурой [1,23,27], поскольку респираторная система особенно чувствительна к повреждению свободными радикалами. Этому способствуют как высокая концентрация O₂ в легких, так и воздействие вдыхаемых экзогенных прооксидантов (табачный дым, поллютанты и пр.). При респираторных заболеваниях повышается синтез прооксидантов с высвобождением провоспалительных медиаторов и протеаз на фоне низкого уровня глутатиона, который подавляет выработку медиаторов воспаления, препятствуя прямому повреждению легочной ткани под влиянием свободнорадикальных реакций и обеспечивая пневмопротекторный эффект [12,21]. Пероральное применение ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут в течение 5 дней значительно увеличивает концентрации глутатиона в бронхоальвеолярном секрете, защищает эластин легких от воздействия окислителей, сохраняя достаточную активность альфа-1-антитрипсина (ингибитора эластазы), подавляет пролиферацию фибробластов, препятствует формированию необратимых морфологических изменений в бронхолегочной системе [23].

В исследованиях *in vitro* M. Mayer и M. Noble убедительно доказали свойства ацетилцистеина как клеточного протектора, защищающего олигодендроциты и фибробласты от гибели вследствие влияния различных неблагоприятных факторов [29]. Экспериментально было установлено, что ацетилцистеин предотвращает индуцированную программированную смерть (апоптоз) клеток эндотелия сосудов.

В последнее десятилетие во всем мире отмечается тенденция к рецидивирующему и/или затяжному течению респираторных заболеваний, распространенность которых, по данным Центра медицинской статистики МЗ Украины (2017), составляет 190–230 на 1000 детского населения. Это связано не только с возрастными особенностями иммунной системы у детей, отягощенной наследственностью и/или фоновыми заболеваниями, но и с неблагоприятным воздействием таких экологических факторов, как наличие токсических веществ во вдыхаемом воздухе (сигаретный дым, оксид азота и серы, поллютанты и пр.), которые способствуют накоплению в ДП активных форм

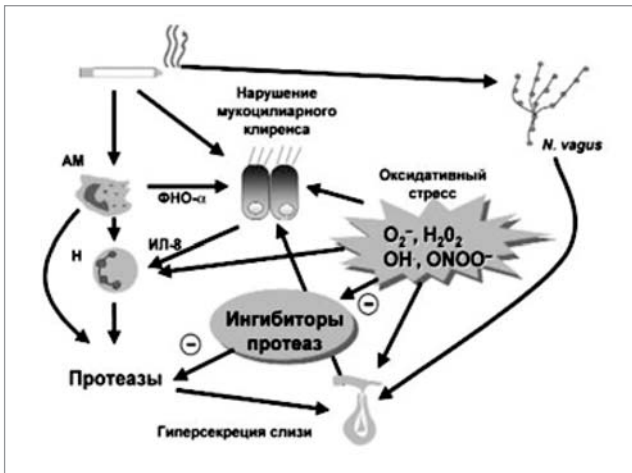


Рис. 3. Механизм развития нарушений мукоцилиарного клиренса при ХОЗЛ (AM — альвеолярный макрофаг, Н — нейтрофил, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ИЛ-8 — интерлейкин 8, «-» — инактивация, n. vagus — волокна блуждающего нерва)

кислорода и свободных радикалов. Последние приводят к оксидативному повреждению белков, липидов и нуклеиновых кислот матрикса клеток легких, снижению концентрации глутатиона не только в печени и легких, но и в жидкости, покрывающей эпителий ДП. Оксидативный стресс активирует продукцию NF- κ B, который стимулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов, приводя к усилению воспаления. Этот механизм играет ключевую роль в формировании такой социально значимой патологии, как ХОЗЛ [16,17].

Основным источником свободных радикалов при формировании ХОЗЛ является сигаретный дым, который включает более 4700 химических веществ. В одном вдохе сигаретного дыма и в 1 г смолы табака содержится свыше 1000 свободных радикалов, которые активируют нейтрофилы и макрофаги (главный источник эндогенных оксидантов), а также снижают уровень глутатиона в жидкости, покрывающей эпителий ДП (рис. 3) [16,25].

Признание ведущей роли оксидативного стресса в формировании и системных проявлениях ХОЗЛ стало обоснованием для широкого использования ацетилцистеина в их лечении с включением в руководство Глобальной инициативы по этой патологии, а также в рекомендации Американского торакального и Европейского респираторного обществ, поскольку терапевтическое действие препарата направлено на устранение гиперсекреции мокроты, оксидативного стресса и воспаления. Эти свойства объясняют благоприятные клинические результаты, достигнутые как при кратко-, так и долгосрочном использовании ацетилцистеина

на у таких пациентов, особенно для профилактики обострений заболевания, значительного улучшения качества их жизни, увеличения показателя объема форсированного выдоха (ОФВ1) с хорошей переносимостью и минимальными побочными эффектами [25].

Как донатор тиоловых SH-групп, ацетилцистеин используют также для профилактики и лечения псевдомембранозного колита, обусловленного приемом антибиотиков. Известно, что данную патологию вызывают токсины А и В анаэробной бактерии *Clostridium difficile*, которые повреждают актиновый цитоскелет клеток, провоцируя окислительный стресс с уменьшением количества глутатиона и SH-групп и формированием жизнеугрожающих состояний [21].

Снижение антиоксидантной защиты и содержания глутатиона наблюдается также при тяжелых травмах и ожогах. Применение ацетилцистеина у таких больных способствует снижению у них частоты инфекционных осложнений и органной дисфункции, а у пациентов с гепаторенальным синдромом — улучшению фильтрационной функции почек [11,35].

Антиоксидантные свойства ацетилцистеина используют и в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне сепсиса, множественных травм, массивных трансфузий, аспирации, тяжелых пневмоний, утопления, острого панкреатита, жировой эмболии и др. В основе патологии лежит повреждение эндотелия, чрезмерный синтез свободных радикалов, снижение синтеза и активности глутатиона в жидкости, покрывающей эпителий ДП, повышение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны с развитием комплекса клинических, рентгенологических и физиологических нарушений без их связи с левопредсердной или легочной гипертензией. ОРДС имеет острое начало, признаки артериальной гипоксемии, резистентной к оксигенотерапии, диффузные инфильтраты в легких. Согласно данным метаанализа, для повышения индекса оксигенации и сердечного выброса, снижения длительности респираторной поддержки и эффективного купирования ОРДС в клинической практике широко применяется ацетилцистеин. Однако назначение даже высоких доз препарата (40–480 мг/кг/сут), к сожалению, не влияет на выживаемость таких больных [36].

Еще одним заболеванием, в терапии которого патогенетически оправдано использование ацетилцистеина, является облитерирующий

бронхиолит (ОБ), причинами формирования которого могут быть системные заболевания соединительной ткани, отравления ингаляционными токсическими веществами, трансплантация легких, сердца, костного мозга. В патогенезе ОБ ключевое место занимает повреждение эпителия бронхиол с прогрессирующим неконтролируемым воспалением в них. Учитывая антиоксидантное и противовоспалительное действия ацетилцистеина, использование его в высоких дозах (1800 мг/сут) приводит к значительному уменьшению одышки, кашля, увеличению ОФВ₁ [28,30].

Особый интерес представляет применение ацетилцистеина в лечении идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) — интерстициальной болезни легких неизвестной этиологии, с диффузным склерозом и фиброзом легочной ткани, отложением иммунных комплексов в капиллярах альвеол и образованием органоспецифических антител. Высокие дозы ацетилцистеина в комплексном лечении ИФА (на фоне глюкокортикоидов и цитостатиков) замедляют темпы снижения жизненной емкости, диффузионной способности легких и предотвращает формирование нежелательных эффектов иммуносупрессивной терапии [3,4].

Накоплен значительный опыт по использованию ацетилцистеина при муковисцидозе (МВ) — заболевании с генетически детерминированным дефектом трансмембранного регулятора МВ — белка, обеспечивающего транспорт ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов с системным нарушением функции экзокринных желез и накоплением густого, вязкого секрета. Сопутствующее воспаление с преобладанием отека приводит к обструкции ДП, а в последующем — к развитию бронхоэктазов и ателектазов. У таких больных в жидкости, покрывающей эпителий ДП, очень низкий уровень глутатиона и, вследствие избыточной секреции интерлейкина-8 эпителиальными клетками, несущими дефектный трансмембранный регулятор МВ, — большое количество нейтрофилов, которые синтезируют свободные радикалы. Назначение ацетилцистеина при МВ оказывает как выраженный прямой муколитический эффект, так и существенно повышает синтез глутатиона, снижает активность эластазы, уровень интерлейкина-8 и нейтрофилов в мокроте [6,9].

NB! Врачу на заметку. В отличие от муколитиков непрямого действия, которые влияют только на слизистую мокроту, ацетилцистеин

разжижает все виды мокроты (слизистую, слизисто-гнойную и гнойную), что обосновывает целесообразность его использования не только при острых, но и затяжных, и хронических заболеваниях респираторного тракта.

Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ацетилцистеина (снижение экспрессии генов NF-κB активированных В-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов), позволяет его применять для лечения многих инфекционных заболеваний, в частности, тяжелых форм гриппа. Ацетилцистеин ингибирует синтез провоспалительных цитокинов в эпителиоцитах легких, инфицированных высокопатогенными вирусами гриппа А (H5N1) и альвеолоцитах типа II при гриппе А и В [24].

В эксперименте на мышах, инфицированных штаммом А/PR8 (H1N1) вируса гриппа, адаптированным у мышей, ацетилцистеин продемонстрировал синергизм с озельтамивиром в защите животных от летальной инфекции со 100% выживаемостью при комбинированной терапии против 60% при лечении только озельтамивиром [23]. При этом отмечено уменьшение отека и уровня медиаторов воспаления (IL-6, IL-1β, TNF-α и CXCL-10) в бронхоальвеолярном секрете и снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов на фоне подавления экспрессии TLR4 и мРНК TLR4 в легких [35].

Не так давно появились данные о комплексном влиянии ацетилцистеина на состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным М. Roederger и соавт. [32], у пациентов со СПИДом существует зависимость тяжести инфекционных осложнений от степени снижения уровня глутатиона. При его низком уровне усиливается оксидативный стресс, что приводит к развитию инфекционных осложнений. Кроме того, развитие СПИДа в значительной степени обусловлено вызванным ВИЧ недостатком цистеина, что отрицательно влияет на внутриклеточное содержание глутатиона, IL-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов и активацию фактора транскрипции NF-κB. Таким образом, ацетилцистеин, являясь донатором цистеина, восстанавливает уровень глутатиона у ВИЧ-инфицированных пациентов и предотвращает формирование тяжелых инфекционных осложнений [32].

В исследованиях О. Veloqui и соавт. [13] было доказано протективное влияние ацетилцистеина на функцию печени при лечении интерфероном больных вирусным гепатитом С.

Пациентам в течение 4 месяцев назначали ацетилцистеин перорально в дозе 600 мг в сутки в сочетании с α -интерфероном, что значительно снижало активность трансаминаз, а через 5–6 месяцев у 41% больных их уровень полностью нормализовался на фоне восстановления содержания глутатиона в клетках.

Заслуживает внимания применение ацетилцистеина в неврологической практике у пациентов с нейродегенеративными процессами, прогрессирование которых обусловлено избыточной продукцией свободных радикалов. Получены данные о значительном снижении миоклонуса и нормализации соматосенсорно-индуцированных потенциалов у пациентов с прогрессирующей миоклонической эпилепсией типа Unverricht-Lundborg и болезнью Паркинсона, а также при гипоксических повреждениях мозга у новорожденных [10,11,14].

Однако традиционно ацетилцистеин используется при острых и хронических респираторных заболеваниях, в том числе бактериальных, связанных с формированием микробных сообществ — биопленок. Многочисленные исследования последних лет подтвердили высокую активность ацетилцистеина в отношении формирования и разрушения зрелых биопленок, состоящих из микроорганизмов, чрезвычайно способных к самовоспроизводству на биологических поверхностях, что позволяет им выживать в неблагоприятных условиях. Образование биопленок и синтез факторов вирулентности микроорганизмов регулируются феноменом «чувство кворума» (quorum sensing), который находится под контролем ряда генов. Ацетилцистеин ингибирует экспрессию этих генов и угнетает формирование биопленок. Важно подчеркнуть, что ацетилцистеин — самая мелкая молекула, используемая в медицине, благодаря чему он легко проникает через биомембраны и барьеры, включая плацентарный барьер, а также мукополисахаридные матрицы биопленок, предупреждая их образование, нарушает функционирование адгезивных протеинов *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, *Helicobacter pylori*, *E. faecalis*, *Candida albicans*, *Candida krusei* и др., уменьшает продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, разрушая даже **ЗРЕЛЫЕ!** биопленки [15,18,20,31].

Часто микроорганизмы биопленки устойчивы к факторам иммунитета хозяина и антибактериальным препаратам именно из-за медлен-

ного или неполного проникновения последних в самые глубокие слои биопленки. Это способствует не только хронизации, но и невозможности контролировать инфекции, связанные с имплантированными медицинскими устройствами: ортодонтическими, нефрологическими, кардиологическими, а также трансплантатами, аппаратами искусственного дыхания и пр. Способность ацетилцистеина проникать во все слои биопленок и разрушать слизь позволяет доставить антибиотик в очаг воспаления, увеличить эффективность антибиотикотерапии и предупредить формирование антибиотикорезистентности [10,31,34].

NB! Врачу на заметку. *Антибактериальная терапия значительно повышает вязкость мокроты в результате высвобождения ДНК при лизисе микробных тел и лейкоцитов, поэтому при респираторной патологии на фоне антибиотикотерапии необходимо улучшать реологические свойства мокроты и облегчать ее отхождение, назначая муколитик прямого действия ацетилцистеин для сокращения длительности болезни.*

Особый интерес вызывают исследования эффектов применения ацетилцистеина при лечении инфекций, вызванных *Helicobacter pylori* (Н.р.). Этот патоген формирует биопленки, что играет важную роль в его быстро развивающейся устойчивости к антибактериальной терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании Cammarota и соавт. [15] 40 пациентов с Н.р.-ассоциированными заболеваниями, полирезистентными к антихеликобактерной терапии, принимали перорально 600 мг ацетилцистеина до использования эрадикационного курса. В результате у 65% больных была отмечена эрадикация Н.р. Также было показано снижение вязкости слизи и повышение ее проницаемости для антибиотиков, что привело к преодолению лекарственной резистентности и разрушению сформированных (зрелых) биопленок Н.р.

Биопленки представляют серьезную проблему в отделениях интенсивной терапии при использовании у пациентов сосудистого катетера, что значительно увеличивает продолжительность болезни и частоту летального исхода. Исследования El-Feku и соавт. [20] показали эффективность ацетилцистеина в сочетании с антибактериальными препаратами в ингибировании развития биопленок *S. aureus*, *S. epi-*

dermidis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris.

На сегодня хорошо изучено и антитоксическое действие ацетилцистеина, в том числе неспецифическое токсикотропное (физико-химическое взаимодействие с различными токсичными веществами) и токсикокинетическое (увеличивает скорость распада токсичных веществ). Указанные эффекты возможны благодаря активизации синтеза глутатиона, который является важным фактором химической детоксикации. Данные свойства позволяют использовать ацетилцистеин при отравлениях самыми различными веществами: фенолами, альдегидами, акролеином, который содержится в табачном дыме, автомобильных выхлопах, жареной пище, при лечении цитостатиками. На сегодня при остром отравлении парацетамолом (ацетаминофеном) ацетилцистеин является единственным эффективным антидотом, который предотвращает разрушение гепатоцитов, развитие острой печеночной недостаточности и летального исхода [10,11,19].

Согласно Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand, для терапии острого отравления ацетаминофеном ацетилцистеин вводят в виде трехстадийной инфузии [22]:

Детям с массой тела до 20 кг:

- 150 мг/кг ацетилцистеина в 3 мл/кг 5% глюкозы в течение 15 минут;
- затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% глюкозы в течение 4 часов;
- затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% глюкозы 8 часов;
- затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% глюкозы в течение 8 часов.

Детям с массой тела >20 кг:

- 150 мг/кг ацетилцистеина в 100 мл 5% глюкозы в течение 15 минут;
- затем 50 мг/кг в 250 мл 5% глюкозы в течение 4 часов;
- затем 50 мг/кг в 250 мл 5% глюкозы в течение 8 часов;
- затем 50 мг/кг в 250 мл 5% глюкозы в течение 8 часов.

Ацетилцистеин обладает также антиканцерогенным действием благодаря своей антиоксидантной активности, модуляции метаболизма и митохондриальных путей, индукции репарации ДНК, ингибированию генотоксичности и клеточной трансформации, модуляции путей передачи сигналов, регуляции

выживаемости клеток и апоптоза, противовоспалительной активности, иммунологическим эффектам, влиянию на прогрессирование клеточного цикла, антиангиогенетической активности и ингибированию метастазирования [10,11,21].

Фармакокинетика ацетилцистеина. При пероральном приеме препарат быстро всасывается в кишечнике, после чего метаболизируется в печени, где в результате дезацетилизации образуется цистеин. Максимальная концентрация ацетилцистеина в плазме крови наблюдается через 1–3 часа. Действие препарата начинается через 30–90 мин после введения и сохраняется в течение 2–4 часов. Поэтому пациентам с респираторной патологией очень важно соблюдать время приема препарата с учетом двигательной активности и времени сна. После приема ацетилцистеина и наступления муколитического эффекта пациенту необходимо обеспечить активный бронхиальный дренаж. В связи с этим больным не рекомендуется прием препарата перед сном, а через 30–90 минут необходимо провести дыхательную гимнастику либо вибрационный массаж для обеспечения откашливания мокроты. Особенно важно обеспечить бронхиальный дренаж детям раннего возраста, которые имеют несовершенный кашлевой рефлекс, а также пациентам с высоким риском аспирации. Препарат выводится почками и через кишечник.

Во многих странах, в том числе и в Украине, среди препаратов, содержащих ацетилцистеин, хорошо себя зарекомендовал препарат АЦЦ® компании Sandoz. Согласно инструкции показаниями для применения препарата являются лечение острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы, при которых необходимо уменьшение вязкости мокроты, улучшение ее отхождения и отхаркивания. АЦЦ® представлен широким ассортиментом форм и дозировок (как детских, так и взрослых), что обеспечивает удобство выбора для врача и пациента. Препарат разрешен к применению у детей с двух лет. В педиатрической практике особое значение имеет лекарственная форма и органолептические свойства продукта, поэтому заслуживает внимания раствор оральный.

При лечении бронхолегочных заболеваний суточная доза ацетилцистеина составляет 10–20 мг/кг, или в зависимости от возраста:

- детям с 14 лет и взрослым — 400–600 мг в 2–3 приема;

- детям с 6 до 14 лет — 300–400 мг в 2 приема;
- детям с 2 до 5 лет — 200–300 мг в 2 приема.

При острых неосложненных респираторных заболеваниях препарат назначают на 5–7 дней. Возможно курсовое лечение до шести месяцев в случае наличия осложнений или при хроническом течении болезни.

Редко при использовании ацетилцистеина возможны побочные действия:

- со стороны желудочно-кишечного тракта — стоматит, тошнота, рвота, диарея, изжога;
- со стороны центральной нервной системы — головная боль, шум в ушах;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипотензия, учащение сердцебиения;
- аллергические реакции — бронхоспазм (особенно при гиперреактивности бронхов), сыпь и зуд кожи.

Противопоказания к назначению ацетилцистеина:

- индивидуальная повышенная чувствительность и аллергические реакции;
- бронхиты, протекающие с обильным отхождением мокроты с очень низкой вязкостью (бронхорея);
- заболевания, протекающие с нарушением кашлевого рефлекса или его отсутствием (при поражении центральной и периферической нервной системы);
- застойные бронхиты у детей с врож-

денными пороками сердца (до подбора адекватной сердечно-сосудистой терапии);

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- легочное кровотечение или кровохарканье;
- гапатиты и почечная недостаточность у детей из-за угрозы накопления азотсодержащих продуктов.

Таким образом, ацетилцистеин:

- 1) имеет доказанный прямой муколитический эффект;
- 2) предотвращает формирование и разрушает зрелые микробные биопленки;
- 3) является мощным антиоксидантом (пневмопротектором);
- 4) проявляет свойства универсального антидота;
- 5) действует на все виды мокроты.

Преимущества и широкий спектр терапевтического действия ацетилцистеина обосновывают целесообразность его применения при острой, затяжной, рецидивирующей и хронической респираторной патологии, сопровождающейся образованием вязкой мокроты; при воспалительных и невоспалительных заболеваниях, формирующихся в результате накопления свободных радикалов и снижения синтеза глутатиона; а также в качестве детоксиканта и антидота при различных отравлениях и передозировке парацетамола. Препарат хорошо переносится, не имеет клинически значимых побочных явлений и используется у детей с 2-летнего возраста и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батагов СЯ. (2014). Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых. Лечащий врач. 10: 21–27.
2. Волков ИК. (2011). Медикаментозная терапия кашля у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-terapiya-kashlya-u-detey>
3. Гаврисюк ВК. (2011). Фиброзирующие альвеолиты: диагностика и принципы терапии. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск: 5–12. <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-637/Fibrozuuyushchie-alveolity-diagnostika-i-principy-terapii>
4. Давыдова ВМ. (2010). Интерстициальные болезни легких у детей. <http://mfvt.ru/intersticialnye-bolezni-legkix-u-detej/>
5. Косенкова ТВ, Булатова ЕМ, Резванцев МВ, Тюкавина АВ. (2011). Использование N-ацетилцистеина в комплексном лечении заболеваний нижних дыхательных путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-n-atsetiltisteina-v-kompleksnom-lechenii-zabolevaniy-nizhnih-dyhatelnyh-putey-u-detey>
6. Симонова ОИ, Горинова ЮВ. (2014). Сравнительная характеристика известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей. Педиатрическая фармакология. 11(6):96–103. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnye-harakteristiki-izvestnyh-mukolitikov-v-bazisnoy-terapii-mukovistsidoza-u-detey>
7. Симонова ОИ. (2010). Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей. <https://medi.ru/info/6798/>
8. Симонова ОИ. (2013). Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. Вопросы современной педиатрии. 12(4):136–141.
9. Сорока НД. (2008). Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. Вопр. совр. педиатрии. 7(4): 111–115.
10. Сорока НД. N-ацетилцистеин (НАС) (2013). Новые возможности в лечении и профилактике бронхолегочных заболеваний у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 1. http://umedp.ru/articles/natsetiltistein_nas_novye_vozmozhnosti_v_lechenii_i_profilaktike_bronkholegochnykh_zabolevaniy_u_de.htm
11. Чикина СЮ, Чучалин АГ. (2013). N-ацетилцистеин: Все ли возможности мы используем//Практическая пульмонология.

- <https://cyberleninka.ru/article/n/n-atsetiltsistein-vse-li-ozmozhnosti-my-ispolzuem>
12. Allen J, Bradley RD. (2011, Sep). Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *J. Altern Complement Med.* 17(9):82733. PubMed: PM21875351
 13. Belouqi O, Prieto J, Suarez M et al. (1993). N-acetylcysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. *J. Interferon Res.* 13: 279—282.
 14. Bonifacio SL, Glass HC, Peloquin S, Ferriero DM. (2011). A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nat. Rev. Neurol.* 7:485—494.
 15. Cammarota, Branca G, Ardito F, Sanguinetti M, Iarino G, Clanci R, Torelli R et al. (2010). Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8:817—820.
 16. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, Matera MG. (2015). Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 24:451—461.
 17. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P et al. (2015). Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 147(4):894—942.
 18. Dinicola S, Grazia S DE, Carlomagno G, Pintucc JP. (2014). N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 18: 2942—2948.
 19. Ebrahimil M, Mousavi SR, Toussi AG, Reihani H, Bagherian F. (2015). Comparing the Therapeutic Effectiveness of N-acetylcysteine with the Combination of N-acetyl-Cysteine and Cimetidine in Acute Acetaminophen Toxicity: A Double-Blinded Clinical Trial. *Electronic Physician (ISSN: 2008—5842).* <http://www.ephysician.ir> -2015.
 20. El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella HA, Abd El-Bake RM, Gad GF. (2009). Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol J Microbiol.* 58:261—267.
 21. Fiorentini C, Falzano L, Rivabene R, Fabbri A, Malorni W. (1999). N-acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to *Clostridium difficile* toxins. *FEBS Lett.* 453(1—2): 124—8.
 22. Frank F S Daly, John S Fountain, Lindsay Murray, Andis Graudins, Nicholas A Buckle. (2008, March). Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand -explanation and elaboration A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *The Medical Journal of Australia.* 188; 5: 296—301.
 23. Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, Timpanaro R, Castro A. (2007). N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 20: 349—354.
 24. Geiler J, Michaelis M, Naczek P, Leutz A, Langer K, Doerr HW, Cinatl Jr J (2012). N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem. Pharmacol.* 79:413—420.
 25. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2014). Available from <http://www.goldcopd.org/>. Last accessed on April 16, 2014.
 26. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, Desantis SM, Kryway E, Hartwell KJ et al. (2012, Aug 1). A doubleblind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry.* 169(8):805—12. PubMed: PM22706327
 27. Huia DS, Leea N, Chanc PK, Beigeld JH. (2018). The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Research.* 150: 202—216.
 28. Malhotra D, Thimulappa R, Navas-Acien A et al. (2008). Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 178:592—604.
 29. Mayer M, Noble M. (1994). N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of trophic factor-mediated cell survival in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA.* 91(16): 7496—7500.
 30. National Clinical Guideline Centre. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis (Clinical guideline; no. 163). (2013). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE):32.
 31. Naves P, Del Prado G, Huelves L, Rodriguez-Cerrato V, Ruiz V, Ponte MC et al. (2010). Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia Coli* strains. *Journal of Hospital Infection.* 76: 165—170.
 32. Roederer M, Staal FJ, Ela SW, Herzenberg LA, Herzenberg LA. (1993). N-acetylcysteine: potential for AIDS therapy. *Pharmacology.* 46:121—129.
 33. WHO Model List of Essential Medicines (19th List) (PDF). World Health Organization. April 2015. Archived (PDF) from the original on 13 December 2016. Retrieved 8 December 2016
 34. Yanping Pei, Huan Liu, Yi Yang, Yanwei Yang, Yang Jiao, Franklin R. Tay et al. (2017, Dec.). Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2018, Article ID
 35. Zhang RH, Li CH, Wang CL, Xu MJ, Xu T, Wei D, Liu BJ, Wang GH, Tian SF. (2014). N-acetyl-L-cystine (NAC) protects against H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol.* 22: 1—8.
 36. Zhang Y, Ding S, Li C, Wang Y, Chen Z, Wang Z. (2016, July 14). Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome. A meta-analysis. *Intensive Care Unit; Departments of Hematology and Cadre Health, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, P.R. China* Received July 14, 2016.

Сведения об авторах:

Бекетова Галина Владимировна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.
Солдатова Оксана Владимировна — к.мед.н., доц. каф. детских и подростковых болезней НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Статья поступила в редакцию 17.04.2018, принята к печати 01.11.2018.

АЦЦ® - з 1-го дня кашлю!¹



ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016

ПРЕПАРАТ
РОКУ 2017

ПРЕПАРАТ
РОКУ 2018



- ✓ Знижує ризик приєднання бактеріальної інфекції²
- ✓ Швидко виводить мокротиння³
- ✓ Високий профіль безпеки⁴

ДЛЯ ДІТЕЙ

від 2-х років та для дорослих⁵

Статус переможця сумарно отримали таблетки шипучі АЦЦ® 100 та АЦЦ® 200, АЦЦ® Лонг, АЦЦ® Лонг Лимон, АЦЦ® Гарячий напій мед лимон, АЦЦ® розчин оральний, АЦЦ® 200 порошок у номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2016», «Панацея 2017» та «Панацея 2018» у групі R05CB. 1. З першого дня кашлю, пов'язаним із лікуванням гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2010; 14: 683-690, Biofilms and infections of the upper respiratory tract, J.P. PINTUCCI, S. CORNO, M. GAROTTA*. 3. Застосування N-ацетилцистеїну в комбінації з антибактеріальними препаратами при лікуванні респіраторних захворювань у дітей | Локшина Е. Е., Зайцева С. В., Зайцева О. В. «РМЗ» №3 від 04.02.2014. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcystein and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, АЦЦ® розчин оральний по 20 мг/мл 100 мл, Р.П. UA/8272/02/01. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-89-АЦЦ-ОТС-0918.

SANDOZ A Novartis
Division

УДК 616.5-002-056.43-08]-053.2

О.М. Мочульська

Сучасні принципи зовнішньої терапії атопічного дерматиту у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):78-81; doi 10.15574/SP.2018.95.78

У структурі алергічних захворювань особливе місце посідає атопічний дерматит, оскільки він: є одним із найчастіших та перших проявів алергії; нерідко надалі трансформується в інші форми алергії; суттєво знижує якість життя дітей незалежно від віку; потребує тривалого, етапного лікування й реабілітації. Незважаючи на значну кількість наукових праць, зберігаються труднощі при визначенні лікувальної тактики при атопічному дерматиті у дітей. Відповідно до міжнародних програмних документів ICCAD (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), у лікуванні атопічного дерматиту провідне місце займає зовнішня терапія, яка вимагає індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Зовнішня терапія полягає у місцевому застосуванні емоментів, топічних глюкокортикостероїдів, антилейкотрієнових, антигістамінних препаратів, інгібіторів кальциневрину, за ускладненого клінічного перебігу захворювання — додаткового застосування протибактерійних, протигрибкових, противірусних лікарських засобів.

Ключові слова: атопічний дерматит, діти, зовнішня терапія.

Modern principles of external therapy of atopic dermatitis in children

О.М. Mochulska

SHEE «Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky of Ministry of Healthcare in Ukraine»

Atopic dermatitis is particular in the structure of allergic diseases as it is one of the most prevalent and very first allergic manifestations, often transforming into other allergic forms, decreasing children's life quality independent of the age and requiring long, step-by-step treatment and follow-up care. Despite a number of research works, the difficulties in determining the therapeutic approach at atopic dermatitis in children are still observed. According to the international program documents ICCAD (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) in treatment of atopic dermatitis, the leading place takes external therapy, which requires an individual approach and daily care of skin condition. External therapy consists of local application of emollients, topical glucocorticosteroids, antihistamines, leukotriene receptor antagonists, calcineurin inhibitors, in the case of complicated clinical course of the disease — antibacterial, antifungal, antiviral drugs, also with skin care.

Keywords: atopic dermatitis, children, external therapy.

Современные принципы наружной терапии атопического дерматита у детей

О.Н. Мочульская

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

В структуре аллергических заболеваний особое место занимает атопический дерматит, поскольку он: является одним из наиболее частых и первых проявлений аллергии; нередко в дальнейшем трансформируется в другие формы аллергии; существенно снижает качество жизни детей независимо от возраста; требует длительного, этапного лечения и реабилитации. Несмотря на значительное количество научных работ, остаются трудности в определении лечебной тактики при атопическом дерматите у детей. В соответствии с международными программными документами ICCAD (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), в лечении атопического дерматита ведущее место занимает наружная терапия, которая требует индивидуального подхода и ежедневного наблюдения за состоянием кожи. Наружная терапия заключается в местном применении эмоментов, топических глюкокортикостероидов, антагонистов рецепторов лейкотриенов, антигистаминных препаратов, ингибиторов кальциневрина, а в случае осложненного клинического течения заболевания — дополнительного применения антибактериальных, противогрибковых, противовирусных лекарственных средств.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, наружная терапия.

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2050 року від різноманітних алергозів буде страждати більша частина населення планети, при цьому алергеном може виступати будь-яка речовина, а XXI століття стане епохою алергії [2,10, 11,28]. До алергічних захворювань належать бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР), алергічний кон'юнктивіт (АК), атопічний дерматит (АД) і кропив'янка, медикаментозна і харчова алергія (ХА), алергія на укуси комах, анафілаксія, ангіоневротичний набряк [1,9, 13,15,23]. У структурі алергічних захворювань

особливе місце посідає АД [3,10], оскільки він: є одним із найчастіших та перших проявів алергії; нерідко надалі трансформується в інші форми алергії; суттєво знижує якість життя дітей незалежно від віку; потребує тривалого та етапного лікування й реабілітації [1,2,9,15,24]. Зберігаються труднощі при визначенні лікувальної тактики хворих АД.

Відповідно до міжнародних програмних документів ICCAD (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy,

Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), у лікуванні АД провідне місце займає зовнішня терапія [3,7,10,13,20], яка вимагає індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Зовнішня терапія полягає у місцевому застосуванні емоментів, глюкокортикостероїдів (ГКС), антилейкотрієнових, антигістамінних препаратів (АГП), топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК), у випадку ускладнених форм — протибактерійних, протигрибкових, противірусних препаратів поряд із доглядом за шкірою [2,6,7,14,18,24]. Відповідно до фази дермального синдрому зовнішня терапія насамперед спрямовується на зменшення та усунення ознак запалення шкіри і пов'язаних із ним симптомів; підвищення бар'єрної функції шкіри, відновлення водно-ліпідної плівки епідермісу, ліквідацію сухості шкіри; елімінацію біологічно активних речовин і деструктивних субстанцій, лікування та профілактику вторинної інфекції [5,9,15,17].

Перед застосуванням зовнішніх лікарських засобів необхідно очистити шкіру від гною, кірок, лусочок, залишків використаних препаратів, що подразнюють шкіру. Очищення шкіри сприяє тіснішому контакту з нею лікарських речовин і дозволяє досягти бажаного терапевтичного ефекту [2,13,14,18]. Лікарські форми для зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційовано — залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри. Лікування, як правило, починається із застосування речовин низької концентрації, що діють поверхнево (примочки, аерозолі, лосьйони, збовтувані суміші, розчини), потім використовують форми глибокої дії (пасти, олії, мазі, креми) з поступовим збільшенням їх концентрації [7–9,13,16,20]. Вибір препарату визначається стадією хвороби, фазою запалення і ступенем виразності шкірних проявів [5–7,19,24,25].

Усунення сухості шкіри — найважливіша частина терапії. З цією метою застосовують емоменти — індиферентні креми, мазі, лосьйони, олії, лікувальні гелі для душу, мило, що здатні не лише очищувати, але й підживлювати верхні шари шкіри, покращувати її еластичність, підвищувати регенераторні та захисні властивості [2,7,8,25]. Емоменти є основними засобами базової зовнішньої терапії АД, які виконують роль відновлення та захисту рогового шару епідермісу, підтримуючи гідроліпідний баланс та попереджуючи трансепідермальну втрату води, зменшують свербіж, воло-

діють глюкокортикоїд-зберігаючим ефектом, використовуються для досягнення і підтримки контролю над симптомами захворювання [6,13,14,16,24]. Тривалість використання емоментів не обмежена, визначається індивідуальною потребою дитини [18]. Максимальна тривалість їх дії становить шість годин, тому аплікації зволожувальних засобів повинні бути частими. В Україні для догляду за шкірою існують різні засоби гіпоалергенних лікувально-косметичних серій: «Мустела Стел Атопія» (Mustela), «Авен» (Avene), «А-Дерма» (A-Derma), «Топікрем» (Topicrem), «Вічі» (Vichy), «Ойлатум» (Oilatum), «Фрезидерм» (FrezyDerm), «Урьяж» (Uriage), «Біодерма» (Bioderma) [6–9,20]. Емоменти поєднуються з місцевою та системною терапією АД за будь-якого ступеня важкості і повинні застосовуватись самостійно в період ремісії, збільшуючи тривалість останньої і попереджуючи рецидиви [10,14]. Дітям не слід носити синтетичний та шерстяний одяг безпосередньо на тілі; гігієнічні водні процедури мають бути щоденними, після чого необхідно користуватися зволожувальними і лікувальними засобами для шкіри [11,13,16,18].

Топічні глюкокортикостероїди (ГКС) — найсильніші протизапальні препарати контролю за перебігом АД, які забезпечують одночасний вплив на різні ланки його патогенезу при гострому і хронічному запаленні. Місцеве застосування ГКС ґрунтується на їхній протизапальній, епідермостатичній, антипроліферативній, судинозвужувальній, місцевій знеболювальній дії [2,6,7,19,25]. Топічні ГКС діють як на ранню, так і на пізню фази алергічного запалення. Механізм протизапального ефекту ГКС полягає у блокаді фосфоліпази А₂, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно активних речовин у вогнищах запалення, зниженні чутливості нервових клітин до гістаміну, інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину; відбувається виразний і тривалий ангіоспазм, гальмування розвитку сполучної тканини, знижується викид лізосомальних ферментів, зменшується міграція еозинофілів і проліферація Т-лімфоцитів, кількість клітин Лангерганса в епідермісі [1,8,21,22].

Топічні ГКС, залежно від здатності викликати спазм судин шкіри, ступінь якої корелює з протизапальним ефектом, а також від концен-

трації діючої речовини та лікарської форми препарату, розподіляються на певні класи активності [3,9,18,19,25]. Відповідно до Європейської класифікації активності топічних ГКС, вперше запропонованої Miller&Munro, виділяють чотири класи:

- слабкі (гідрокортизону ацетат, гідрокортизону бутират, алклометазону дипропіонат, метилпреднізолону ацепонат);
- помірні (мометазону фуроат крем і лосьйон, бетаметазону валерат крем і лосьйон), сильні (бетаметазону дипропіонат, мометазону фуроат мазь, бетаметазону валерат мазь);
- дуже сильні (клобетазолу пропіонат).

Крім того, за походженням топічні ГКС бувають фторованими і нефторованими [8,10]. При лікуванні топічними ГКС для зменшення ризику ускладнень застосовують різні режими: безперервний, тандем-терапії або інтермітуючий, низхідної терапії за концепцією потужного старту, ступінчастої аплікації, штрихової аплікації, спаринг-терапії [3,19,22,25]. Ефективність топічних ГКС при АД доведена багаторічною практикою та численними контрольованими дослідженнями, що є безумовною підставою вважати їх препаратами першої лінії у лікуванні хворих на АД [1,6–8].

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) — місцеві засоби нестероїдної природи, які мають протизапальну дію та імуномодулюючі властивості [6,9,19,21]. Незважаючи на ефективність стероїдів, їх застосування, особливо на інтертригінозних та ділянках з тонкою шкірою (обличчя, шия, природні складки, зовнішні статеві органи), може викликати ряд побічних ефектів: атрофію шкіри, розвиток стрій, телеангіектазій, гіпертрихоз. Якщо площа ураження дуже велика, то застосування ГКС може викликати системний ефект, тому актуальності набули ТІК (пімекролімус і такролімус), які використовують як нестероїдну протизапальну терапію АД [3,7,10,22,24,25]. Механізм дії ТІК при АД опосередкований через ланку Т-лімфоцитів, від якої блокується каскад імунопатологічних реакцій, зв'язуючись зі специфічним цитоплазматичним білком імунофіліном, ТІК інгібують кальційзалежну фосфатазу кальциневрин, яка, в свою чергу, відповідає за дефосфорилування та транслокацію ядерного фактору в Т-лімфоцитах; ТІК перешкоджають вивільненню прозапальних цитокінів [1,8,19]. З огляду на дуже незначне системне всмоктування ТІК, обмежень загальної добової дози

препарату, ділянок, площі поверхні шкіри та тривалості лікування немає [6,21,22].

Місцеві антигістамінні препарати (АГП) не володіють значним ефектом при хронічних алергічних захворюваннях шкіри, однак можуть з успіхом використовуватися при гострих алергодерматозах (псило-бальзам, феністил гель) [3,10,17,21,26].

Оскільки клінічний перебіг АД часто ускладнюється приєднанням до алергічного запалення вторинної бактеріальної (стафілокок, стрептокок), вірусної (герпес) та грибкової флори, виникає необхідність призначення хворим відповідних лікарських засобів [2,6,7,21]. При поєднанні АД з бактеріальними, вірусними або грибковими інфекціями рекомендовано застосовувати багатокомпонентні креми або мазі (кремген, травокорт, оксикорт, тридерм, пімафукорт, комбідерм) або до топічних ГКС додавати антибактеріальні препарати (бактробан, оксиклозол, левовінізол, діпрогент), антифунгальні (клотримазол, кетоконазол, дермазол, ламізіл, міконазол) [3,8–10,24].

Великий арсенал засобів медикаментозної терапії у ряді випадків не забезпечує бажаного терапевтичного ефекту, оскільки навіть лікарські засоби здатні викликати гіперчутливість негайного або сповільненого типів [7,8,11]. У зв'язку з чим зрозумілий інтерес клініцистів до фізіотерапевтичних методик лікування АД, які здатні мобілізувати внутрішні резерви організму та посилювати ефект медикаментозної терапії. Існують наступні методи фізіотерапії АД: фототерапія, УФО загальне після визначення біодози, вузький і широкий спектр УФВ, фонофорез з лікарськими засобами на окремі ділянки ураження, індуктотермія на ділянку проекції наднирників з метою стимуляції, КВЧ-терапія на біологічно активні точки, діадинамічний струм на ділянки проекцій паравертебральних симпатичних вузлів, електросон, бальнео- і кліматотерапія [3,6,9,10,20].

Сучасні фармакологічні протизапальні засоби, що застосовуються для лікування алергії, у більшості випадків дозволяють контролювати стан пацієнтів, однак жоден із препаратів не може змінити характер реактування організму на причинно-значущий алергені тим самим вплинути на перебіг захворювання. Згідно з офіційним документом ВООЗ, алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) є єдиним методом лікування, що може вплинути на перебіг алергічного захворювання, а також може попередити перехід

АД в АР і БА [3,4,10,15,28]. На сьогодні АСІТ є єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування IgE-залежних алергічних захворювань, її дія орієнтована не на симптоми алергії, а на патогенез самого захворювання [1,23]. Всесвітня організація з алергії (World Allergy Organization, WAO), Європейська академія алергології і клінічної імунології, робоча група Американської академії алергії, астми та імунології, Американської колегії алергії, астми та імунології, Об'єднана

рада алергії, астми та імунології постійно переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій для використання АСІТ з урахуванням сучасного рівня доказової медицини [4,28].

Сучасна зовнішня фармакотерапія АД повинна бути етіопатогенетичною і впливати на механізми формування алергічного запалення, тому проблема пошуку шляхів удосконалення лікування дітей з АД ще довго залишатиметься актуальною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин ИИ, Булгакова ВА, Елисеєва ТИ. (2017). Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. Педиатрия. 2:128—131.
2. Беш ЛВ. (2017). Атопічний дерматит у дітей: що сьогодні потрібно знати педіатрам? Здоров'я України. 7(404):20—21.
3. МОЗ України. (2012). Адаповані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування атопічного дерматиту. Київ:76.
4. Мочульська ОМ. (2017). Порівняльна характеристика клінічної ефективності різних схем лікування атопічного дерматиту у дітей, особливості застосування специфічної індукції імунологічної толерантності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 5—11.
5. Невозинская ЗА, Плиева КТ, Корсунская ИМ. (2016). Возможности контроля над течением атопического дерматита. Consilium Medicum. Дерматология. 1:49—53.
6. Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ, Черниш ЮР. (2016). Сучасні аспекти зовнішньої протизапальної терапії атопічного дерматиту у дітей. Современная педиатрия. 2:92—99.
7. Самцов АВ, Соколовский ЕВ, Аравийская ЕА. (2015). Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов. Вестник дерматологии и венерологии. 6:11—16.
8. Славянская ТА, Деркач ВВ. (2016). Стратегия лечения атопического дерматита: из прошлого в будущее. Аллергология и иммунология. 17; 1:4—11.
9. Тяжка ОВ. (2013, березень). Атопічний дерматит у дітей. Здоров'я України. Тематичний номер:30—31.
10. Чоп'як ВВ, Калюжна ЛД, Степаненко ВІ та ін. (2016). Атопічний дерматит: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ: Державний експертний центр МОЗ України:112.
11. Anto JM, Bousquet J, Akdis M et al. (2017). Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 139;2: 388—399.
12. Chan S, Cornelius V, Chen T et al. (2017). Atopic Dermatitis Anti-IgE Paediatric Trial (ADAPT): the role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 18; 1:136.
13. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. (2017). Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 139;6:1723—1734.
14. Danby SG, Chalmers J, Brown K et al. (2016). A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier. British Journal of Dermatology. 175;5:1011—1019.
15. Drucker AM. (2017). Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. Allergy & Asthma Proceedings. 38;1:3—8.
16. Edwards C. (2016). Measurements of structure and function of skin: emollient effects on atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 175;5:868—869.
17. Furue M, Chiba T, Tsuji G et al. (2017). Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, ige autoreactivity and new therapies. Allergy International. 66;3:398—403.
18. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. (2017). Bathing and associated treatments in atopic dermatitis. American Journal of Clinical Dermatology. 18;1:45—57.
19. Heratizadeh A, Werfel T. (2016). Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis. Allergy. 71;12:1666—1675.
20. Jonathan I Silverberg, Silverberg N. (2017). Atopic Dermatitis, an Issue of Dermatologic Clinics. Elsevier. Health Science Division. 35:33.
21. Kamata Y, Tominaga M, Takamori M. (2016). Itch in atopic dermatitis management. Current Problems in Dermatology. 50:86—93.
22. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D et al. (2017). Itch in atopic dermatitis. Immunology and Allergy Clinics of North America. 37;1:113—122.
23. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. (2016). Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 75;4:681—687.
24. Lee GB, Fonacier L. (2017). Difficult to manage atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice. 5;1:207—208.
25. Metz M, Staubach P. (2016). Itch management: topical agents. Current Problems in Dermatology. 50:40—45.
26. Ohtsu H, Seike M. (2017). Histamine and histamine receptors in allergic dermatitis. Handbook of Experimental Pharmacology. 241: 333—345.
27. Silverberg NB, Duran-McKinster C. (2017). Special Considerations for Therapy of Pediatric Atopic Dermatitis. Dermatologic Clinics. 35;3:351—363.
28. Wert AF, Posa D, Tsilochristou O, Schwerk N. (2016). Treatment of allergic children — where is the progress (for the practicing allergist)? Pediatric Allergy and Immunology. 27;7:671—681.

Сведения об авторах:

Мочульська Оксана Николаевна — к. мед. н, ассистент каф. детских болезней с детской хирургией Тернопольского ГМУ имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92.

Статья поступила в редакцию 13.04.2018, принята к печати 26.10.2018.

Твоє горло – твоя сила



Для комплексного лікування
болю в горлі:

- Швидко усуває біль
- Зменшує запалення
- Усуває причину запалення
- Для дітей з 6 років



Септолете® TOTAL

Інформація про лікарський засіб. Призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.
Септолете total. Містить бензидаміну гідрохлорид та цетилпиридинію хлорид. Застосовується для симптоматичного лікування інфекцій горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості.

www.septolete.ua

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13,
секція В-Г, офіс 127, п/с 42, 01015, м. Київ,
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Наші високі технології та
знання для створення
ефективних та безпечних
препаратів найвищої якості.

УДК 616.321/322-002.1-085-053.2

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Узагальнення даних застосування бензидаміну гідрохлориду та цетилпіридинію хлориду в клінічній практиці

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):83-87; doi 10.15574/SP.2018.95.83

Актуальність проблеми раціональної фармакоterapiї запальних захворювань глотки у дітей обумовлена поширеністю даної патології. Діагностика гострого тонзиллофарингіту у дітей передбачає диференціацію на імовірно вірусну чи бактеріальну (у тому числі β-гемолітичний стрептокок групи А) етіологію з відповідним алгоритмом протимікробної терапії. Лікування болю в горлі передбачає необхідність застосування неантибактеріального препарату, що буде відповідати очікуванням пацієнтів щодо якнайшвидшого полегшення болю.

Застосування фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду, що входять до складу препарату Септолете Тотал (у формі леденчиків), ефективно та безпечно для беззаспокоїливої, протизапальної та антисептичної терапії подразнення слизової оболонки глотки, рота та ясен при гінгівіті, фарингіті та ларингіті у дітей та дорослих.

Ключові слова: фарингіт, тонзиллофарингіт, діти, бензидаміну гідрохлорид, цетилпіридинію хлорид, Септолете Тотал.

Summary of data on the use of benzydamine hydrochloride and cetylpyridinium chloride in clinical practice

Yu.V. Marushko, A.O. Asonov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The urgency of the problem of rational pharmacotherapy of inflammatory diseases of the pharynx in children is due to the widespread prevalence of this pathology. Diagnosis of acute tonsillopharyngitis in children involves differentiation into probable viral and bacterial (including β-hemolytic streptococcus group A) etiology with an appropriate antimicrobial therapy algorithm. Treatment for throat pain involves the need for a non-antibacterial drug that justifies patients' expectations for rapid pain relief. The use of a fixed combination of 3 mg of benzydamine hydrochloride and 1 mg of cetylpyridinium chloride, which is part of the Septolete Total, is effective and safe for pain relief, anti-inflammatory and antiseptic therapy of pharyngitis, mouth and gums in gingivitis and laryngitis in children and adults.

Key words: pharyngitis, children, tonsillopharyngitis, benzydamine hydrochloride, cetylpyridinium chloride, Septolete Total.

Обобщение данных о применении бензидамина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида в клинической практике

Ю.В. Марушко, А.А. Асонов

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Актуальность проблемы рациональной фармакоterapiи воспалительных заболеваний глотки у детей обусловлена распространенностью данной патологии. Диагностика острого тонзиллофарингита у детей предусматривает дифференциацию на вероятно вирусную и бактериальную (в том числе β-гемолитический стрептококк группы А) этиологию с соответствующим алгоритмом антимикробной терапії. Лечение боли в горле предусматривает необходимость применения неантибактеріального препарата, который будет оправдывать ожидания пациентов относительно скорейшего облегчения боли.

Применение фиксированной комбинации 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилпиридиния хлорида, входящих в состав препарата Септолете Тотал (в форме леденцов), эффективно и безопасно для болеутоляющей, противовоспалительной и антисептической терапії раздражения слизистой оболочки глотки, рта и десен при гингивите, фарингите и ларингите у детей и взрослых.

Ключевые слова: фарингит, тонзиллофарингит, дети, бензидамина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид, Септолете Тотал.

Респіраторні захворювання залишаються найпоширенішою патологією людини. Їх постійне зростання реєструється у багатьох країнах світу незалежно від клімато-географічної зони і рівня соціально-економічного розвитку країни. Глобалізація посилює ризик поширення цих захворювань, сприяє виникненню нових інфекцій, які швидко передаються і погано піддаються традиційній терапії [6]. За даними ВООЗ, щорічно на гострі респіраторні інфекційні захворювання (ГРЗ) хворіє кожен третій житель планети. Гострі респіраторні захворювання на 76–82% визначають патологію

дитячого віку [2,7]. Здебільшого ГРЗ мають легкий перебіг, проте респіраторні захворювання є однією з причин дитячої смертності в усьому світі, щороку забираючи життя майже 2 млн дітей, що становить 10–20% усіх випадків дитячої смертності [18].

Незважаючи на потужні механізми природного захисту початкових відділів респіраторного та травного тракту, біль і дискомфорт у горлі є однією з найчастіших причин звернення пацієнтів по медичну допомогу.

Фарингіт — це запалення слизової оболонки і підслизових структур глотки, викликане

різними вірусними і бактеріальними агентами. Гострий фарингіт є одним з найчастіших захворювань у дітей у світі і щорічно обумовлює понад 7 млн звернень до лікаря [6]. Фарингіт може бути єдиним проявом хвороби або одним з проявів у структурі інших симптомів загального захворювання (скарлатина, дифтерія, інфекційний мононуклеоз та інші), часто поєднується з тонзилітом.

Більшість випадків фарингіту обумовлені вірусами, перебігають доброякісно і не вимагають системного лікування. Серед вірусних агентів найчастішими етіологічними факторами гострого фарингіту у дітей є респіраторні віруси, такі як вірус грипу, парагрипу, риновіруси, коронавірус, аденовірус та респіраторний синцитіальний вірус.

Висока частота цих вірусних інфекцій, для яких діти є «основним резервуаром», зазвичай реєструється у холодну пору року. Вірусне захворювання, що перебігає із симптомом «червоного горла» у дитини, нерідко можуть викликати віруси Коксаки (Coxsackie) і ЕСНО (Enteric Cytopathic Human Orphan), вірус простого герпесу. Вірус Епштейна—Барр часто асоціюється з проявами тонзилофарингіту і картиною інфекційного мононуклеозу (спленомегалія, лімфаденопатія). Фарингітом може супроводжуватися також краснуха, кір та цитомегаловірусна інфекція.

Серед можливих бактеріальних збудників гострого фарингіту лідером є β -гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). У деяких випадках етіологічними факторами гострих запальних процесів у глотці є золотистий стафілокок, гемофільна паличка, пневмокок, грамнегативні ентеробактерії, атипова мікрофлора. Певна роль у розвитку тонзилофарингітів належить мікст-інфекції та грибовим патогенам, найбільш поширеними з яких є гриби роду *Candida*. Таким чином, у більшості випадків діагностика гострого фарингіту спрямована на диференціювання вірусної інфекції та БГСА [2,7].

Протимікробна терапія при вірусному фарингіті не призведе до одужання, але може бути корисною при фарингіті, обумовленому БГСА. Точність етіологічної діагностики вкрай важлива і для попередження необґрунтованого застосування антибактеріальних препаратів у дітей.

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки клінічної мікробіології та інфекційних хвороб, системна антибактеріальна терапія показана тільки за підтвердженої стрептококової етіології тонзилофарингіту. «Золотим стан-

дартом» визначення БГСА в глотці є бактеріологічне дослідження. Суттєвим недоліком даного методу є очікування результату протягом кількох днів, тоді як питання про призначення системної антибіотикотерапії необхідно вирішити протягом найближчих годин. У цьому випадку велику діагностичну цінність мають сучасні тестові системи, які дозволяють досить швидко отримувати результат і мають високу специфічність (95–100%), але меншу, ніж при культуральному дослідженні, чутливість (60–95%). Слід зазначити, що експрес-методи доповнюють, але не замінюють, культуральний метод, що дозволяє, у тому числі, визначити чутливість збудника до протимікробних препаратів [10–12,15,18,19].

Сьогодні у світі вживаються масштабні заходи, спрямовані на подолання проблеми резистентності бактерій до антибактеріальних препаратів внаслідок необґрунтованого застосування останніх. Проте, за даними фармакоепідеміологічних досліджень, більше половини пацієнтів з болем у горлі в США отримують саме антибактеріальні препарати, незважаючи на те, що основними етіологічними чинниками виступають віруси.

Таким чином, лікування болю у горлі, передбачає необхідність застосування неантибактеріального препарату, який виправдовує очікування пацієнтів щодо швидкого полегшення болю [4].

Зміна практики надмірного призначення антибіотиків у педіатричній практиці передбачає використання альтернативних методів терапії лікарськими пастилками, що дозволяють досягти швидкого зменшення болю і дискомфорту, пов'язаного з болем у горлі, та чинять етіопатогенетичний вплив на збудника захворювання. Таким вимогам відповідають пастилки Септолете Тотал, що містять фіксовану комбінацію 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду, що призначають для безпечної, протизапальної та антисептичної терапії подразнення слизової оболонки глотки, рота та ясен при гінгівіті, фарингіті і ларингіті. Септолете Тотал дозволений для використання у дітей з 6-річного віку [4].

Бензидаміну гідрохлорид — нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) місцевої дії з групи індозолів, що має протизапальні та місцево анальгезуючі властивості. На відміну від більшості НПЗЗ, механізм протизапальної дії бензидаміну зумовлений пригніченням на найбільш ранніх етапах розвитку запального процесу синтезу та

продукції прозапальних цитокинів, зокрема тумор-некротичного фактора α (ТНФ- α) та інтерлейкіну-1 β , а також стабілізацією клітинних мембран та подальшим пригніченням синтезу простагландинів. Доведено, що бензидамін перевершує традиційні НПЗЗ, такі як напроксен та ібупрофен, за пригніченням синтезу прозапальних цитокинів: тумор-некротичного фактора α та інтерлейкіну-1 β [17]. Добре абсорбується через слизові оболонки і проникає у запалені тканини. Бензидаміну гідрохлориду притаманна стабілізуюча дія на клітинні мембрани нейтрофілів, тучних клітин, еритроцитів і тромбоцитів. Місцева анестезуюча дія обумовлена структурною подібністю молекули бензидаміну до молекул місцевих анестетиків, зокрема тетракаїну [16]. Це зумовлює швидке усунення болю при застосуванні бензидаміну при захворюваннях орофарингеальної зони. Також препарат сприяє процесу епітелізації, тобто загоєнню [5]. Бензидаміну гідрохлорид не викликає побічних ефектів, характерних для системних НПЗЗ, таких як ульцерогенний та гематологічний. Навіть при потраплянні у кровотік частини препарату тривалість системного впливу незначна у зв'язку з низькою спорідненістю його до білків плазми крові. Важливим, у першу чергу щодо запобігання поліпрагмазії, є те, що доведено бактерицидну дію бензидаміну гідрохлориду щодо 110 видів бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermalis*. Механізм антибактеріальної дії бензидаміну гідрохлориду полягає у швидкому проникненні через мембрани мікроорганізмів із подальшим ушкодженням клітинних структур, порушенням метаболічних процесів та лізисом клітини [14]. Фунгіцидна дія бензидаміну гідрохлориду реалізується шляхом структурних модифікацій клітинної стінки грибів та метаболічних ланцюгів міцетів, що перешкоджає їх репродукції (проти 20 штамів грибів роду *Candida albicans* та *nonalbicans*, а також *Aspergillus niger*) [13].

Цетилпіридинію хлорид — це антисептичний засіб із групи четвертинних сполук амонію. Він діє як катіонний детергент. Четвертинні сполуки амонію зв'язуються з поверхнею бактеріальних клітин, проникають крізь неї та зв'язуються з цитоплазматичною мембраною мікроорганізму. У результаті зв'язування цитоплазматична мембрана мікробів збільшує проникність для низькомолекулярних інгредієнтів, головним чином іонів калію. Потім четвертинні сполуки амонію проникають у клітину, порушуючи функції клітини і, таким чином, знищуючи її.

Цетилпіридинію хлорид має широкий спектр протимікробної дії, а також протигрибкову активність (наприклад, проти *Candida* та *Saccharomyces*) та противірусну активність проти деяких вірусів з оболонкою. Найбільш виразною є бактерицидна дія на грампозитивні бактерії (зокрема на *Staphylococcus*). Грамнегативні бактерії є помірно чутливими до цетилпіридинію хлориду, тоді як деякі штами *Pseudomonas* є відносно нечутливими [4].

Дослідження останніх років показали високу ефективність цетилпіридинію хлориду та бензидаміну гідрохлориду у місцевій терапії захворювань ротоглотки серед дитячого та дорослого населення.

У дослідженні С. Сінгі та співавт. [9] вивчали особливості дії бензидаміну при спільному використанні з антибактеріальними препаратами для лікування гострих тонзиліфарингітів, викликаних БГСА, у дітей. Проведений аналіз отриманих результатів показав статистично вірогідне зниження виразності основних клінічних проявів захворювання на тлі комплексного лікування. Дослідження показало, що застосування бензидаміну може поєднуватися з проведенням антибактеріальної терапії.

Вітчизняні дослідники на підставі власних результатів довели, що бензидаміну гідрохлорид може застосовуватися для усунення больового синдрому при лікуванні гострих тонзиліфарингітів у дітей [8].

Проведені численні клінічні дослідження вітчизняних та світових фахівців показали високу ефективність та безпеку бензидаміну для корекції стану дитини після проведення тонзилектомії, при лікуванні фарингітів, що розвиваються внаслідок інтубації трахеї під час проведення загальної анестезії.

Найчастіше пацієнтів після проведення інтубації трахеї турбує біль у горлі, що посилюється при ковтанні, дисфагія, що пов'язано з подразненням та травмуванням слизової оболонки ротової порожнини та гортані. У проведеному клінічному дослідженні встановлено значне зниження больового синдрому внаслідок інтубації трахеї після застосування бензидаміну [1].

Протягом останніх років доведена ефективність бензидаміну при комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта у дітей [1].

У 2014 році П. Коширом та співавт. у Словенії було завершено порівняльне дослідження терапевтичної еквівалентності досліджуваної

(Септолете Тотал) і стандартної фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду у лікуванні болю в горлі, пов'язаного з інфекціями верхніх дихальних шляхів, серед дорослого населення. Дане дослідження було рандомізованим, порівняльним, плацебоконтрольованим, частково сліпим, у паралельних групах.

Відзначено швидкий початок дії досліджуваного препарату, що проявилось у вигляді зменшення інтенсивності болю в горлі протягом першого 15-хвилинного інтервалу після прийому препарату. Відзначено статистично значуще зменшення болю в горлі протягом, як мінімум, трьох годин порівняно з плацебо. Подібний ефект відзначений також при полегшенні болю протягом трьох годин. Через чотири дні після початку лікування інтенсивність болю зменшилась більш ніж на 85% порівняно з початковим значенням.

Лікування було успішним у 89% пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат. Побічні реакції (сухість у роті та печія) спостерігалися у 2,54% пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат. Побічні реакції були оцінені як слабо виражені і слабшали протягом доби.

Це дослідження продемонструвало, що досліджуваний препарат ефективний і добре переноситься серед пацієнтів із болем у горлі, пов'язаним з інфекціями верхніх дихальних шляхів [4].

У дослідженні А.Л. Косаковського показано, що використання пастилок з цетилпіридинію хлоридом при лікуванні дітей з катаральною ангіною, гострим фарингітом, гострим ларингітом добре переноситься, а ефективність досягає 93% [3].

Таким чином, використання фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду ефективно та безпечно для безбездискомфортної, протизапальної та антисептичної терапії подразнення слизової оболонки глотки, рота та ясен при гінгівіті, фарингіті та ларингіті у дітей та дорослих.

Висновки

1. Більшість випадків запальних захворювань ротоглотки серед дорослого та дитячого населення обумовлені вірусами, мають доброякісний перебіг і не вимагають системного лікування.

2. Діагностика гострого тонзилофарингіту у дітей передбачає диференціацію на імовірно вірусну і бактеріальну (у тому числі БГСА) етіологію з відповідним алгоритмом антимікробної терапії.

Застосування фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду, що входять до складу препарату Септолете Тотал, ефективно та безпечно для безбездискомфортної, протизапальної та антисептичної терапії подразнення слизової оболонки глотки, рота та ясен при гінгівіті, фарингіті та ларингіті у дітей та дорослих.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров ОЕ, Кривуша ОЛ. (2016). Місцева терапія гострих тонзилофарингітів у дітей. *Здоровье ребенка*. 6(74):56–62.
- Ершова ИБ, Ширина ТВ. (2008). Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения. *Здоровье ребенка*. 2(11):59–61.
- Косаковский АЛ, Панченко ОА, Косаковская ИА, Горошко ОИ, Жабинец НИ, Шух ЛА. (2015). О применении препарата Септолете со вкусом лимона, яблока, дикой черешни у пациентов с болью в горле. *Здоровье ребенка*. 5:71–74.
- Кошир П. (2017). Порівняльне дослідження терапевтичної еквівалентності досліджуваної і стандартної фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду у лікуванні болю в горлі, пов'язаного з інфекціями верхніх дихальних шляхів. *Здоровье ребенка*. 12;2:16–21.
- Леженко ГО, Пашкова ОЕ, Гирия ОМ. (2014). Оцінка ефективності застосування місцевої терапії в комплексному лікуванні бактеріального тонзилофарингіту у дітей. *Здоровье ребенка*. 32(53):21–24.
- Погорелова ОО, Горелов АВ, Усенко ДВ, Плоскирева АА. (2015). Опыт применения метаболитического пребиотика в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 10;4:61–65.
- Романцов МГ. (2008). Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей. Санкт-Петербург: 76.
- Шахтель БП, Падджарино ДА. (2012). Рандомизированная двойная слепая плацебо-контролируемая модель, демонстрирующая местный эффект бензидамина у детей с тонзиллофарингитом. *Здоровье ребенка*. 8(43):73–76.
- Cingi C, Songu M, Ural A, Erdogmus N, Yildirim M, Cakli H, Bal C. (2011, Jun). Effect of chlorhexidine gluconate and benzydamine-hydrochloride mouth spray on clinical signs and quality of life of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: multicentre, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 125(6):620–5.
- Gulliford M, Latinovic R, Charlton J, Little P, van Staa T, Ashworth M. (2009). Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. *J Public Health (Oxf)*. 31(4): 512–520.
- Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs FD. (2009). In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for

- group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. *Fam Pract.* 26(6): 437–444.
12. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. (2000). The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ.* 163(7): 811–15.
 13. Pina-Vaz C et al. (2000). Antifungal Activity of local anaesthetic against *Candida* Species. *Infectious Diseases in obstetrics and gynecology.* 8:124–37.
 14. Prats G. (2001). Study of Benzylamine in-vitro Activity against different bacterial strains of clinical interest. *Servicio de Microbiologia.* Barcelona, Spain.
 15. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. (2012). Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 55(10): 86–102.
 16. Simard-Savoie S, Forest D. (1978). Topical anaesthetic activity of benzylamine *Curr Ther Res.* 23:734–45.
 17. Sironi M et al. (1997). Benzylamine inhibits the release of tumor necrosis factor- α and monocyte chemoattractant protein-1 by *Candida albicans*-stimulated human peripheral blood cells. *Int J Clin Lab Res.* 27(2):118–22.
 18. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce C, Dye C. (2002). Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet. Infect. Dis.* 2: 25–32.
 19. Worrall GJ. (2007). Acute sore throat. *Can Fam Physician.* 53(11): 1961–1962.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Асонов Антон Алексеевич — ассистент каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-37-09.

Статья поступила в редакцию 21.05.2018 г., принята к печати 10.11.2018 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лихоманка у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
Українська академія педіатрії
Медична мережа «Добробут»

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Десятник Денис Григорович	лікар-педіатр вищої категорії медичної мережі «Добробут»
Чернявська Марина Леонідівна	завідувач поліклініки медичної мережі «Добробут», лікар-педіатр, сімейний лікар
Любович Кароліна Анатоліївна	заступник головного лікаря з медичної частини медичної мережі «Добробут», лікар-педіатр вищої категорії, лікар-нефролог дитячий вищої категорії
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., с.н.с.
Риков Олексій Аркадійович	голова робочої групи, медичний директор з педіатрії медичної мережі «Добробут», лікар-педіатр вищої категорії

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



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

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

Список скорочень

NICE — National Institute for Health and Care Excellence

NSW — New South Wales

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини

ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота

ІСШ — інфекція сечовивідних шляхів

ОГК — органи грудної клітки

За прототип клінічної настанови взято клінічну настанову

«**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) та настанову Американської академії сімейних лікарів

«**Evaluation of Fever in Infants and Young Children**» — American Family Physician. 2013, Feb.15;87(4):254–260. (<https://www.aafp.org/afp/2013/0215/p254.html>, копія з екрану від 19.12.17).

Додаткові докази включені з джерел:

1. «**Treatment of pediatric fever**» — Canadian Family Physician Journal. 2010, Aug.56(8):773 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920778/> копія з екрану від 19.12.17);
2. «**The Febrile Child: Diagnosis and Treatment**» — Deutsches Arzteblatt international. 2013, Nov.110(45):764–774. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849992/> копія з екрану від 19.12.17);
3. «**Temperature measurement in paediatrics**» The Canadian Paediatric Society Guidelines (30.01.2017) (<https://www.cps.ca/en/documents/position/temperature-measurement> копія з екрану від 19.12.17);
4. «**Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years**» NICE Clinical Guideline (05.2013) (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg160/evidence/full-guideline-pdf-189990976> копія з екрану від 19.12.17).

Клінічна настанова «Лихоманка у дітей» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі оригінальної клінічної настанови NSW Government «Children and Infants with fever — Acute Management», яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою запитальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи.

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

Мета створення запропонованої настанови — досягти максимальної ефективності в наданні допомоги педіатричним пацієнтам на всіх її рівнях. Цей документ не повинен розцінюватись як збірка правил, яких потрібно суворо дотримуватись, без урахування всіх клінічних особливостей у даному конкретному випадку з боку медпрацівників. Кожен пацієнт потребує індивідуального підходу, і кінцевою метою прийняття рішення з ведення хворого є найкращий з можливих клінічний результат.

Слід зазначити, що цей документ відображає підхід, який на даний момент вважається безпечним та прийнятним. Однак у кожній клінічній ситуації можуть бути фактори, які не можна висвітлити в настанові. Вона не є імперативним документом і носить рекомендаційний характер.

Дана настанова містить базові клінічні рекомендації для ведення дітей різного віку з лихоманкою. На практиці може виникнути необхідність у використанні інших ресурсів.

На основі даної клінічної настанови буде створено локальний протокол, згідно з яким повинні будуть діяти всі медичні працівники, які надають допомогу педіатричним пацієнтам.

В інтересах пацієнта надзвичайно важливим є правильне ведення медичної документації від моменту звернення пацієнта до медичного закладу до моменту одужання чи виписки.

Необхідно також брати до уваги рівень батьківської тривоги, навіть якщо під час огляду лікар не виявив загрозливих симптомів.

Резюме. Настанова з ведення лихоманки, яка є основою даного документу, підготовлена групою експертів — лікарів-педіатрів Австралії. Вона призначена для використання лікарями усіх рівнів медичної допомоги та спеціальностей, які безпосередньо залучені до надання медичної допомоги пацієнтам.

Пошук інформації для створення адаптованої клінічної настанови здійснювався в мережі Інтернет за такими ключовими словами: «лихоманка у дітей», «ведення лихоманки у дітей», «медикаментозне лікування лихоманки у дітей».

Рекомендації, які використовуються в настанові, оцінюються за принципами доказової медицини.

Класифікація рекомендацій, які використовуються у клінічній практиці при прийнятті рішень*

Категорія	Сила доказовості	Визначення
A	Висока	Низька ймовірність повторних досліджень, які можуть змінити погляд при оцінці ефекту: — проведено кілька високоякісних досліджень з однаковими результатами; — в особливих випадках — одне велике високоякісне мультицентрове дослідження
B	Помірна	Подальші дослідження можуть мати вагомий вплив на погляд в оцінці ефекту і можуть змінити його: — проведено одне високоякісне дослідження; — проведено кілька досліджень з деякими обмеженнями
C	Низька	Існує висока ймовірність того, що подальші дослідження вплинуть на погляд в оцінці ефекту і змінять його: — одне або більше досліджень із жорсткими обмеженнями
D	Дуже низька	Будь-яка оцінка ефекту є непевною: — думка експерта; — відсутність досліджень; — одне або більше досліджень із жорсткими обмеженнями

*Джерело: GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group 2007 by the EBM Guidelines Editorial Team.

Рівні доказовості згідно з Oxford center for evidence-based medicine¹

Питання	Рівень 1 ²	Рівень 2 ²	Рівень 3 ²	Рівень 4 ²	Рівень 5 ²
Наскільки проблема розповсюджена?	Опитування випадкової вибірки (чи перепис)	Систематичний огляд опитувань, який дозволяє виявити закономірність за даних конкретних умов ³	Місцеві не випадкові вибірки ³	Дослідження серії випадків ³	
Наскільки достовірний даний діагностичний чи моніторинговий тест (Діагноз)	Систематичний огляд сліпих перехресних клінічних досліджень з використанням стандартного зразка	Окремі сліпі перехресні клінічні дослідження з використанням стандартного зразка	Непоследовні клінічні дослідження або дослідження без використання стандартного зразка ³	Дослідження типу «випадок-контроль» або з використанням стандартного зразка, який не є незалежним ³	Патофізіологічне обґрунтування
Що трапиться, якщо не проводити терапію (Прогноз)	Систематичний огляд когортних досліджень	Когортні дослідження	Когортне дослідження або контрольна група рандомізованого дослідження ²	Дослідження серії випадків або за типом «випадок-контроль», або низькоякісне прогностичне когортне дослідження ³	Патофізіологічне обґрунтування
Чи є переваги в лікуванні? (Користь лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або досліджень за участю одного пацієнта	Рандомізоване дослідження або неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом	Нерандомізоване когортне дослідження ³	Дослідження серії випадків, за типом «випадок-контроль» або нерандомізоване дослідження з історичним контролем	Патофізіологічне обґрунтування

Рівні доказовості згідно з Oxford center for evidence-based medicine¹(Продовження)

Питання	Рівень 1 ²	Рівень 2 ²	Рівень 3 ²	Рівень 4 ²	Рівень 5 ²
Чи може лікування завдати шкоди (у більшості випадків)?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень, систематичний огляд когортних досліджень «випадок-контроль»; дослідження за участю одного пацієнта, проблема якого вивчається, або неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом	Рандомізоване дослідження або (в окремих випадках) неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження (постмаркетингове спостереження). Необхідна достатня кількість для того, щоб визначити загальні несприятливі наслідки (Для виявлення довготермінових наслідків потрібна достатня тривалість спостереження) ³	Дослідження серії випадків за типом «випадок-контроль» або нерандомізоване дослідження з історичним контролем ³	Патофізіологічне обґрунтування
Які можуть бути рідкісні несприятливі наслідки?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або дослідження за участю одного пацієнта	Рандомізоване дослідження або (в окремих випадках) неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом			
Чи є надійним цей метод обстеження (ранньої діагностики)?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень	Рандомізоване дослідження	Нерандомізоване контрольоване дослідження ³	Дослідження серії випадків за типом «випадок-контроль» або нерандомізоване дослідження з історичним контролем ³	Патофізіологічне обґрунтування

Примітки: 1. Джерело: OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (<http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>). 2. Рівень дослідження може бути знижено на основі якості дослідження, неточності, через невідповідність між дослідженнями, або через те, що значущість абсолютного ефекту дуже мала; рівень може бути підвищено, якщо ефект має великий або дуже великий масштаб. 3. Як завжди, систематичний огляд має перевагу над окремо взятим дослідженням.

«Children and Infants with Fever – Acute management»:

Актуальність проблеми

Лихоманка — один із найчастіших симптомів, що зустрічаються у педіатричній практиці. Більшість дітей із лихоманкою відчувають помірно виражене нездужання і мають вогнище інфекції, яке буде встановлене під час клінічного обстеження.

Наша мета — виявити тих дітей, лихоманку у яких спричинили такі серйозні стани, як менінгіт, пневмонія чи пієлонефрит, не призначаючи великої кількості обстежень та процедур. Це потребує комплексного підходу, поєднання клінічного мислення, спеціальних методів обстеження, динамічного спостереження.

«Temperature measurement in paediatrics»:

Методи вимірювання температури тіла

Незважаючи на те, що вимірювання температури тіла у дітей може здаватися дуже простим методом обстеження, великий вибір пристроїв для вимірювання температури шкіри, ротової порожнини, або у прямій кишці, або у барабанній порожнині робить цей метод обстеження досить складним.

Згідно з традиційними уявленнями, нормальна температура тіла людини — 37°C, але вважається, що температура 38°C та вище, виміряна ректально, є лихоманкою [1,2]. {Рівень III-2}

Ректальна термометрія. Ректальна термометрія традиційно вважається «золотим стандартом» для вимірювання температури тіла [13, 14,39,44] {Рівень IV}, але деякі дослідження виявили обмеження у цього метода [15–18]. Порівняно зі зниженням внутрішньої температури, ректальна температура знижується повільніше і залишається високою після того, як внутрішня температура тіла починає знижуватися, і навпаки. Значення ректальної термометрії залежать від глибини вимірювання; на них впливає місцевий кровотік та наявність фекальних мас. Деякі автори описували випадки перфорації прямої кишки [19,20]. А без належної стерилізації ректальна термометрія є потенціальним чинником розповсюдження мікроорганізмів, які заселяють пряму кишку.

Протипоказання до ректальної термометрії: під час операції на прямій кишці чи промежині; наявність запального процесу в прямій кишці, вроджені аноректальні вади, фістула або нейтропенія на тлі лихоманки.

Аксилярна термометрія. Не дивлячись на те, що температуру в аксилярній ділянці досить легко виміряти (порівняно с ректальною температурою чи температурою ротової порожнини), дослідження продемонстрували, що значення температури тіла, отримані таким способом, є неточними для оцінки внутрішньої температури пацієнта [13, 15, 18, 21]. При використанні цього методу термометр розташовується в аксилярній ділянці прямо над аксилярною артерією, а на його результати має суттєвий вплив навколишнє середовище.

Незважаючи на низьку чутливість та специфічність цього методу у виявленні лихоманки, Американська академія педіатрії рекомендує використовувати аксилярну термометрію як скринінговий тест у новонароджених через високий ризик перфорації прямої кишки ректальним термометром [22], хоча ризик даного ускладнення становить лише 1 на 2 мільйони вимірювань [23].

Оральна термометрія. Під'язикова ділянка легкодоступна і відображає температуру під'язикових артерій. Однак на температуру ротової порожнини суттєво впливають нещодавнє вживання їжі або напоїв, а також дихання ротом [21]. При вимірюванні температури ротової порожнини термометр розташовується під язиком, рот у цей час закритий. Тривалість вимірювання — 3–4 хвилини. Очевидно, що цей метод не може застосовуватися у дітей раннього віку, у непритомних пацієнтів та за низького комплаєнсу. Загалом точність оральної термометрії знаходиться десь посередині між аксилярною і ректальною термометрією. Її точність росте з віком дитини, переважно через вищу комплаєнтність та можливість використання правильної техніки вимірювання.

Цифрові та ртутні термометри. Традиційний ртутний термометр поступово витісняє «дружній для користувача» цифровий термометр. Зважаючи на те, що точність обох інструментів порівнянна, а ртуть є загрозою для навколишнього середовища, переважно всі педіатричні спільноти не рекомендують користуватись ртутними термометрами.

Тимпанічна термометрія. Перші пристрої, які почали використовувати для визначення температури барабанної перетинки, працювали контактено. У 1969 році було виявлено, що такий пристрій вимірює внутрішню температуру тіла краще, ніж ректальний термометр [25]. Але у рутинній практиці контактні пристрої не використовуються.

Сучасні термометри для вимірювання температури барабанної перетинки вимірюють величину теплового випромінювання барабанної перетинки та зовнішнього слухового проходу. Основною їх складовою є інфрачервоний світлодіод. Через те, що величина теплового випромінювання знаходиться у прямій залежності від температури барабанної перетинки, інфрачервоний світлодіод досить точно вимірює температуру цього органу [16].

Температура крові в судинах, які постачають барабанну перетинку, та їх розташування, дуже близькі до кровоносних судин, що несуть кров до гіпоталамуса, центра терморегуляції. Тому ця ділянка тіла є ідеальною за розташуванням для вимірювання внутрішньої температури [26, 27].

Плач дитини, наявність середнього отиту або сірки у вусі не мають суттєвого впливу на дані тимпанічної термометрії.

Більшість досліджень, які оцінюють точність тимпанічних термометрів, порівнюють дані, отримані за їх допомогою, з результатами інших, класичних, методів вимірювання [15, 16, 26, 27, 29–32].

Беручи до уваги, що всі методи вимірювання мають певні обмеження, а результати вимірювання можуть різнитися у широкому діапазоні, недоцільно використовувати той чи інший метод у якості «золотого стандарту».

Оскільки оцінка величини внутрішньої температури може різнитися залежно від методу вимірювання температури тіла, виробники інфрачервоних термометрів зробили спробу відобразити кореляцію між показаннями цих термометрів та показаннями інших пристроїв [16, 18, 21, 43].

Таблиця 1

Значення нормальної температури тіла

Метод вимірювання	Діапазон нормальних значень
Ректальна термометрія	36,6 °C — 38 °C
Тимпанічна термометрія	35,8 °C — 38 °C
Оральна термометрія	35,5 °C — 37,5 °C
Аксилярна термометрія	36,5 °C — 37,5 °C

На показники вушних термометрів впливають фактори як з боку пацієнта, так і з боку приладу, а також техніка вимірювання та навколишнє середовище. Наприклад, будова зовнішнього слухового проходу, дизайн термометра та його розташування в слуховому проході впливають на те, чи добре цей орган та барабанна перетинка ізольовані від дії чинників навколишнього середовища, а також які частини барабанної перетинки, стінки зовнішнього слухового проходу і поверхня шкіри знаходяться у полі дії інфрачервоного термометра [33]. Для того, щоб отримати точні показники під час вимірювання температури тіла інфрачервоним термометром, необхідно, щоб світлодіод був достатньо невеликого діаметра (до 8 мм) [28]. Це потрібно для того, щоб він був розміщений достатньо глибоко у проході, а сенсор розташовувався навпроти барабанної перетинки. Це більше стосується дітей віком до 2-х років, оскільки середній діаметр їхнього слухового проходу значно менший (4 мм при народженні, 5 мм у віці двох років). Якщо пристрій занадто великий, він виміряє інфрачервоне випромінювання як барабанної перетинки, так і проксимальної стінки слухового проходу. Через те, що термометр покаже середнє із двох значень, його показники можуть біти занадто низькими. Для запобігання цьому рекомендовано трохи відтягнути вушну раковину, і цим випрямити слуховий прохід.

Кожна марка вушних термометрів має свій власний дизайн, технологію, порівняльні таблиці та інструкції до застосування, що впливає на їх надійність, точність і використання. Є пристрої для широкого застосування, є професійні. Автори систематичного огляду та метааналізу, які порівнювали точність показників вушного та ректального термометрів, дійшли висновку, що немає достатньої кореляції між тимпанічною термометрією та «золотим стандартом» — ректальною термометрією, щоб використовувати вушні термометри у тих випадках, коли температуру тіла потрібно виміряти з особливою точністю [35].

Темпоральна термометрія. У даному випадку температура вимірюється у скроневиx ділянках лоба (у проекції скроневиx артерій). Цей метод показав себе більш точним, ніж тимпанічна термометрія, і переноситься краще, ніж ректальна термометрія [36].

Згідно з результатами дослідження, проведеного у педіатричному відділенні невідкладної допомоги, чутливість показань інфрачервоного темпорального термометра для оцінки наявності лихоманки (як було визначено при ректальній термометрії) склала 80%. Коли для даного пристрою найвищою границею норми було встановлено значення 37,7°C (при одночасному вимірюванні ректальним термометром — 38°C), чутливість підвищилась до 90%, але специфічність впала до 50%. Більше того, показники інфрачервоного термометра при застосуванні батьками не збігалися з показниками ректальної термометрії [37].

Інші дослідження продемонстрували, що інфрачервоні темпоральні термометри можуть бути хорошим скринінговим пристроєм для дому та офісу, але не для медичних установ та у тих клінічних випадках, коли на обсяг обстеження та лікування може вплинути обмежена чутливість (наприклад, у дітей до 3-х років) [38–40]. Ці пристрої можуть бути корисні у тих випадках, коли протипоказана ректальна термометрія. На показання цих термометрів може впливати і наявність обігрівачів у приміщенні [39,44].

Таким чином, можна зробити висновок, що темпоральна термометрія може бути корисною для скринінгового обстеження дітей, які не потребують невідкладної допомоги чи інтенсивної терапії. Але цей метод не можна рекомендувати для дому чи лікарні, де потрібні точні показники. Потрібно провести ще дослідження для того, щоб будь-який альтернативний метод замінив ректальну або оральну/аксиллярну термометрію як «золотий стандарт», особливо при вимірюванні температури тіла у дітей до 3-х років.

Беручи до уваги наявні на даний час докази, відносна доступність, швидкість, точність і безпечність темпоральної термометрії дають нам можливість включити її до методів вимірювання температури тіла у дітей старше 2-х років.

Таблиця 2

Рекомендовані методи вимірювання температури тіла у дітей; сила рекомендацій — В II [42]

Вік	Рекомендований метод
До 2-х років	Ректально (точне вимірювання) Аксиллярна термометрія (для дітей із низьким ризиком)
Від 2-х до 5 років	Ректально (точне вимірювання) Аксиллярна, тимпанічна або темпоральна у лікарні (як скринінг)
Старше 5 років	Оральна термометрія Аксиллярна, тимпанічна або темпоральна у лікарні (як скринінг)

«The Febrile Child: Diagnosis and Treatment»:

Патологічна фізіологія та обґрунтування терапевтичної тактики щодо лихоманки

Температура тіла людини контролюється центром терморегуляції, який знаходиться в гіпоталамусі. Механізм подібний до механізму роботи термостата. Температура тіла людини є найнижчою зранку, а найвищих значень вона досягає у вечірній час. Середня амплітуда коливань становить 0,5°C. Більше того, значення нормальної температури тіла різняться залежно від віку (середня температура тіла дітей грудного віку на 0,5°C нижча, ніж температура тіла старших дітей і дорослих) [7], рівня фізичної активності, менструального циклу у дівчат [3].

Лихоманка — це не хвороба, а відповідь організму на зовнішні або внутрішні стимули.

Макрофаги і клітини ретикулоендотеліальної системи активуються компонентами бактерій або їх молекулярними паттернами, що знаходяться на поверхні бактерій, так званими патоген-асоційованими молекулярними паттернами (англ. абевіатура — PAMP), наприклад, ліпополісахаридами, а також пошкодженими клітинами, їх компонентами або кристалами, які утворилися у результаті пошкодження, — молекулярними паттернами, асоційованими в результаті пошкодження (DAMP).

Ця активація запускає синтез інтерлейкіну 1β (IL-1β), який є ключовим цитокином каскаду системного запалення. IL-1β стимулює продукцію простагландину E2 (PGE2) ендотеліальними клітинами гіпоталамуса. PGE2, у свою чергу, індукує підвищення температури центру терморегуляції вище 37°C. Надалі організм продукує додаткове тепло й активно підвищує внутрішню температуру завдяки багатьом механізмам — активації симпатичної нервової системи (шкірна вазоконстрикція та уповільнення процесу потовиділення для того, щоб запобігти втраті тепла), посиленню метаболізму (наприклад, бурій жирової тканини) й ознобу [3,4]. Для того, щоб підвищити температуру тіла від 2°C до 3°C і підтримувати її на цьому рівні, організм повинен збільшити енергоспоживання на 20% [5].

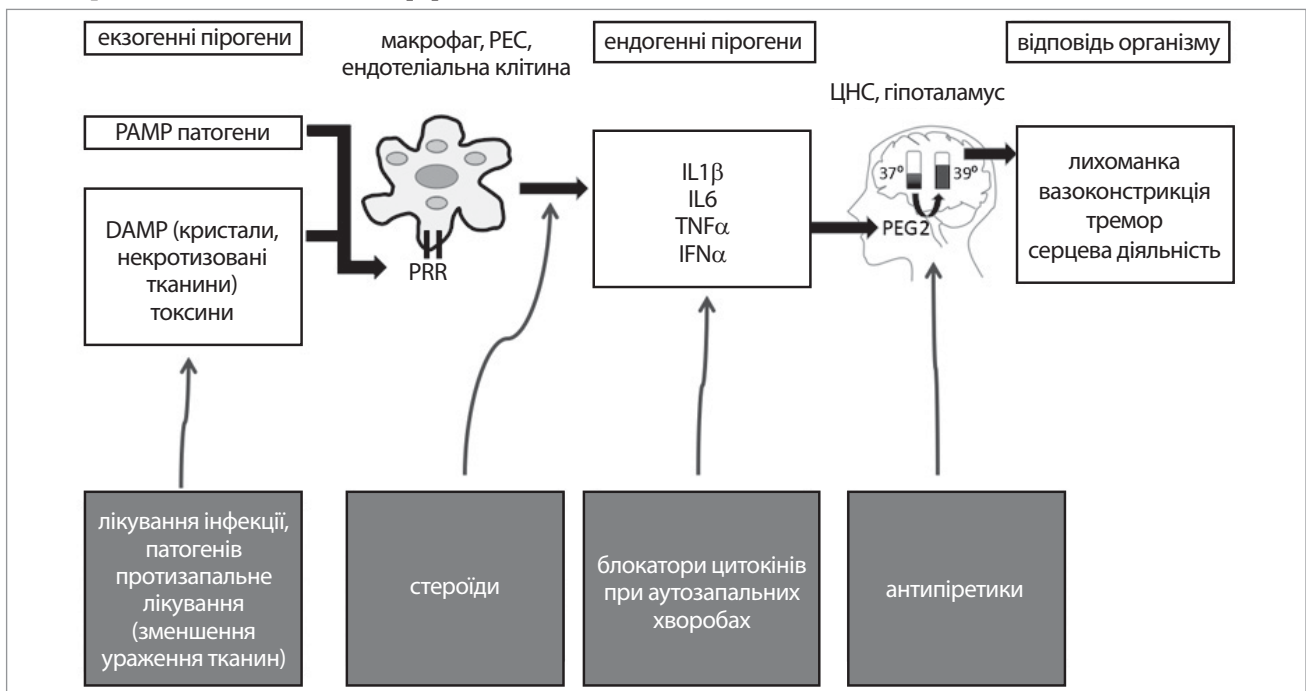


Рис. 1. Патологічна фізіологія лихоманки та напрямки терапевтичного втручання

На рис. 1 сірим кольором вказані напрямки терапевтичного втручання за лихоманки. Так, усунення інфекції і власне протизапальна терапія (наприклад, подагри) призводять до усунення впливу молекулярних патернів і попередження всього каскаду лихоманки. При аутозапальних захворюваннях (гіперпродукція IL-1β) застосовуються антагоністи IL-1β і IL-6. Для медикаментозного впливу власне на синдром лихоманки застосовуються інгібітори синтезу PGE2 — парацетамол та ібупрофен, які діють завдяки периферичному та центральному пригніченню циклооксигенази. Блок синтезу PGE2 призводить до відновлення цільової температури гіпоталамічним центром терморегуляції.

«Children and Infants with Fever – Acute management»:

Лихоманка може змінюватись у часі досить швидко, і медичним працівникам потрібно брати до уваги інформацію, яку надають батьки про стан дитини до огляду.

Ключовими факторами у веденні лихоманки у дітей є:

- вік дитини;
- наявність ознак інтоксикації;
- наявність осередку інфекції.

За підозри на наявність у дитини інфекційного захворювання необхідно вжити заходи з контролю за інфекцією, щоб запобігти її поширенню.

Обґрунтування клінічних рекомендацій**1. Вік**

Новонароджені та немовлята:

- можливі стерті прояви серйозного інфекційного захворювання (температура тіла може бути підвищена або знижена);
- неможливість локалізувати симптоми;
- швидке погіршення загального стану;
- можливе інфікування через пологові шляхи.

Немовлята з лихоманкою, особливо віком до 3-х місяців, потребують термінового огляду та обстеження в умовах стаціонару. З приводу проведення додаткових обстежень (аналіз крові, сечі, спинномозкової рідини, бактеріологічне дослідження крові, рентгенографія) та призначення антибіотиків необхідна консультація із більш досвідченими колегами.

Діти раннього віку:

- вербальна локалізація симптомів краща, ніж у немовлят, але також утруднена;
- часто бувають у контакті з інфекційними хворими у дитячих колективах;
- вражаються вірусними інфекціями та «типовими» бактеріальними інфекціями, спричиненими пневмококом, менінгококом, гемофільною паличкою (хоча кількість випадків інфікування суттєво знизилась за рахунок імунізації).

Діти старшого віку:

- зазвичай добре озвучують та локалізують симптоми;
- більш стійкі до втрати рідини – менша потреба у проведенні внутрішньовенної регідратації;
- збудниками захворювань у цих дітей можуть бути як «типові» мікроорганізми, так і, наприклад, мікоплазма чи вірус, що спричиняє інфекційний мононуклеоз.

2. Інтоксикація

Для швидкої та компетентної оцінки ступеня інтоксикації організму дитини доцільно виявити наступні критерії:

- (A) Підвищена збудливість чи зниження активності;
- (B) Порушення дихання (тахіпноє, участь допоміжної мускулатури);
- (C) Блідість шкірного покриву, наявність висипань; порушення периферійного кровообігу (холодні кінцівки); нетиповий плач у дитини (слабкий, дзвінкий);
- (D) Зменшення споживання рідини або зниження її виведення з сечею.

Виявлення будь-якої із вищезазначених ознак може свідчити про наявність у дитини важкого захворювання. Наявність більш ніж однієї ознаки підвищує ризик. Інтоксикація організму дитини проявляється млявістю, роздратованістю, блідістю, тахікардією. Пацієнти з даними проявами мають бути обстежені та проліковані в першу чергу.

У більшості випадків такі пацієнти отримують антибіотики. Рішення щодо проведення антибіотикотерапії має бути прийняте з урахуванням віку дитини, ступеня важкості інтоксикації, температури тіла, рівня лейкоцитів та показників гострої фази запалення.

3. Вогнище інфекції

Дітям із встановленою локалізацією інфекційного процесу проводяться лише ті дослідження, що є специфічними для даної локалізації, за винятком дуже маленьких дітей та дітей у стані важкої інтоксикації. Наприклад, дитині у відносно задовільному стані, якій встановлено діагноз гострого середнього отиту, не потрібно проводити бактеріологічний аналіз сечі; в той час як дитина з

аналогічним діагнозом у важкому стані потребує більш ретельного обстеження, оскільки не виключений ризик розвитку сепсису, менінгіту або утворення абсцесів.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Потрібно додати, що навіть якщо під час огляду новонародженого не виявлено підвищеної температури тіла, але, зі слів батьків, вона була (вище 38°C), у цьому випадку можлива наявність серйозної бактеріальної інфекції [19].

Анамнез та фізикальне обстеження. Збір анамнезу та фізикальне обстеження спрямовані на те, щоб розпізнати джерело інфекції. Діти з імунодефіцитними станами (наприклад ті, що мають рак, аспленію, ВІЛ) потребують більш чіткої діагностики та лікування. І навпаки, дані, що свідчать про доброякісну причину лихоманки (наприклад, вакцинація, проведена протягом останніх 24 годин) сприяють більш розміреному веденню дитини [10]. Прорізування зубів рідко спричиняє підвищення температури тіла вище 38°C [28], а отже це не повинно бути причиною відмови від ретельного обстеження дитини з лихоманкою.

«Children and Infants with Fever – Acute management»:

Суб'єктивні ознаки. Такі симптоми, як незначна гіперемія слизової оболонки ротоглотки чи барабанної перетинки, заслуговують значної уваги при огляді, особливо у маленьких дітей. Попросіть старшого колегу оглянути дитину, якщо симптоми невиразні.

Висип та лихоманка. Не завжди поява висипу на тілі пов'язана із дією вірусу або є «неспецифічною». Менінгококова інфекція та хвороба Кавасакі супроводжуються висипом та належать до захворювань, що потребують вчасної діагностики та лікування. У разі сумнівів проконсультуйтеся з більш досвідченими колегами (див. Додаток 1 та Додаток 2).

Додаток 1. Менінгококова інфекція

- Незважаючи на те, що класичні симптоми менінгокової інфекції добре відомі, на початку захворювання діти можуть не мати специфічних ознак (половина дітей із менінгоковою інфекцією після первинного огляду була скерована на амбулаторне лікування [Riordan та співавт., 1996]).
- Гостре запальне захворювання верхніх дихальних шляхів може передувати розвитку менінгокової інфекції.
- Нерідко проявляється гастроінтестинальним синдромом і відсутністю висипу.
- Висип може бліднути при натисканні і не бути геморагічним.
- Найпершим специфічним проявом буває біль у ногах, похолодання кінцівок, зміна кольору шкіри.
- Для ранньої діагностики необхідне постійне спостереження та виявлення ознак інтоксикації у відділенні невідкладної допомоги або батьками вдома.

Додаток 2. Хвороба Кавасакі

- Основними симптомами хвороби Кавасакі є висока температура, що тримається понад п'ять днів, кон'юнктивальна ін'єкція, поліморфний висип, зміни на слизових оболонках та кінцівках, лімфаденопатія шийних лімфовузлів.
- Не завжди захворювання проявляється всіма клінічними ознаками. Дане захворювання можна запідозрити у дітей з тривалою лихоманкою, що не піддається лікуванню антибіотиками.
- Зміни лабораторних показників включають нейтрофілію із токсичною зернистістю, тромбоцитоз, підвищення показників гострої фази запалення, підвищення трансаміназ та зниження сироваткового альбуміну.

4. Лабораторно-інструментальні методи обстеження

Будь-яке додаткове обстеження має проводитися лише тоді, коли результат може змінити тактику ведення.

Забір крові для бактеріологічного дослідження має бути проведений паралельно із забором крові для клінічного аналізу крові. Показники рівня лейкоцитів та білків гострої фази запалення є ключовими для визначення потреби в антибіотикотерапії у дітей з інтоксикацією чи інфекційним процесом.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові та абсолютна кількість нейтрофільних лейкоцитів традиційно використовувались для діагностики важкої бактеріальної інфекції, включаючи приховану бактеріємію. Проте у нещодавніх дослідженнях їх практичне значення у немовлят залишилось під питанням [6,12,33,34].

Незважаючи на те, що різні запропоновані порогові значення для цих показників мають високу чутливість та специфічність, мала поширеність бактеріємії у цих пацієнтів призводить до низької позитивно прогностичної цінності (ППЦ). Наприклад: число абсолютних нейтрофільних лейкоцитів $15 \times 10^9/\text{л}$ має ППЦ лише 11% [6].

Дослідження показників крові має більше практичне значення у немовлят, ніж у дітей більш старшого віку [8,22]. У дітей віком до 28 днів від народження рівень лейкоцитів менше $5 \times 10^9/\text{л}$ або більше $15 \times 10^9/\text{л}$ відображає значення ППЦ на рівні 44% при важких бактеріальних інфекціях, тоді як абсолютне число нейтрофільних лейкоцитів більше $10 \times 10^9/\text{л}$ відображає значення ППЦ на рівні 71% [8].

Згідно сучасних гайдлайнів, загальний аналіз крові з формулою та бактеріологічне дослідження крові є обов'язковими діагностичними процедурами у немовлят до 3-х місяців з лихоманкою [35,36]. Хоча деякі експерти рекомендують більш селективний підхід для немовлят старше 28 днів через обмеження кількості лабораторних досліджень у пацієнтів з клінічними ознаками важких інфекцій [1, 2].

Дослідження випорожнень. У новонароджених та дітей грудного віку діарея з лихоманкою передбачає системне захворювання, тому рекомендується бактеріологічне дослідження випорожнень та визначення кількості лейкоцитів у калі [27,36,37]. Є декілька досліджень, які рекомендують проведення дослідження випорожнень за відсутності місцевих ознак, зокрема діареї.

Маркери запалення. Наразі вивчається клінічне значення рівня С-реактивного білка у визначенні ступеня важкості інфекційного захворювання у новонароджених, немовлят та маленьких дітей [7,8,11,38]. Попередні дослідження свідчать про те, що рівень С-реактивного білка від 2 мг/дл (19 нмоль/л) і більше має вищу специфічність та прогностичну значущість, ніж показник рівня лейкоцитів понад $15 \times 10^9/\text{л}$ та менше ніж $5 \times 10^9/\text{л}$ [11]. Наразі проводиться вивчення порогових значень С-реактивного білка (50 мг/дл, або 476,2 нмоль/л) [39].

Іншим маркером запалення та бактеріальної інфекції є підвищений рівень прокальцитоніну, який також має вищу специфічну та прогностичну значущість, ніж рівень лейкоцитів [40]. Важливий баланс між теоретичними перевагами дослідження рівня прокальцитоніну та високою вартістю даного дослідження, малодоступністю та відстроченістю результатів [1].

Крім того, незрозуміло, чи впливають результати дослідження рівня прокальцитоніну на клінічне рішення про введення антибіотиків у схему лікування або необхідність госпіталізації таких хворих [41].

«Children and Infants with Fever – Acute management»:

Рентгенографія органів грудної клітки дітям, у яких захворювання проявляється кашелем, тахіпноє, перкуторним притупленням звуку над поверхнею легень, аускультативно хрипами, або іншими симптомами дихальної недостатності проводиться обов'язково.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Американська академія сімейних лікарів рекомендує робити рентгенологічне дослідження органів грудної клітки всім новонародженим із лихоманкою нез'ясованої етіології, хоча доказова база цієї рекомендації досить слабка [46,47]. Рентгенографію органів грудної клітки також рекомендується проводити маленьким дітям віком від одного місяця із симптомами дихальної недостатності [36] та дітям з температурою більше 39°C і рівнем лейкоцитів більше $20\,000$ на мм^3 ($20 \times 10^9/\text{л}$) [47].

«Children and Infants with Fever – Acute management»:

Люмбальна пункция проводиться у немовлят, дітей з інтоксикаційним синдромом, дітей у стані виразного неспокою або з генералізованими фебрильними судомами, особливо якщо вже було розпочато антибіотикотерапію. Однак якщо дитина дуже млява або потребує реанімаційних заходів, реанімація та антибіотики є пріоритетом.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Успішна вакцинація дітей грудного віку проти пневмокока та гемофільної інфекції зменшила кількість випадків менінгіту [4,5], обмеживши тим самим перелік показань до проведення люмбальної пункції. Її рекомендується проводити всім новонародженим з лихоманкою [7,42] та дітям з клінічними ознаками менінгіту (такими як ригідність потиличних м'язів), петехіальним висипом на шкірі та патологічними неврологічними симптомами [2,42].

**Примітка робочої групи.* Через низьке охоплення вакцинацією проти гемофільної інфекції та через те, що вакцинація проти пневмококової інфекції не входить у перелік обов'язкових щеплень в Україні, а є лише рекомендованою, необхідно пам'ятати про високу вірогідність діагнозу «Менінгіт» у дітей з лихоманкою.

Дітям старше 3-х місяців без неврологічних симптомів проведення люмбальної пункції не рекомендується [2,42]. Необхідність призначення люмбальної пункції дітям віком від 1 до 3 місяців наразі вивчається. Дослідження демонструють, що ця процедура не є необхідною у всіх дітей з лихоманкою цієї вікової групи [12,42], але ще не досягнуто консенсусу щодо показань до її призначення [2,36,43].

Два документи рекомендують не проводити люмбальну пункцію дітям грудного віку з необтяженим анамнезом та без вогнища інфекції, у загальному аналізі крові яких кількість лейкоцитів знаходиться у межах від 5 000 до 15 000 на мм³ (5–15x10⁹/л – **Примітка робочої групи**) і без бактеріурії та піурії у загальному аналізі сечі [35,43].

Хоча низька кількість лейкоцитів у периферичній крові (менше 5 000 на мм³) частіше асоціюється з менінгітом, ніж з бактеріємією [44], показник кількості лейкоцитів не повинен оцінюватись ізольовано для визначення категорії хворих дітей, що потребують проведення люмбальної пункції. Використання порогового значення кількості лейкоцитів менше 5 000 в мм³ (5x10⁹/л) призводить до несвоєчасної діагностики менінгіту у 2,1 випадка на один вчасно діагностований, а більше 15 000 в мм³ (15x10⁹/л) – у 2,7 випадка на один вчасно діагностований.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Дослідження на вірус простого герпесу. Хоча вірус простого герпесу нечасто зустрічається у новонароджених (25–50 випадків на 100 тис. живонароджених дітей у США) [48,49], поширеність даної інфекції у новонароджених з лихоманкою тотожна поширеності бактеріального менінгіту [48]. Факторами ризику зараження вірусом є інвазивні методи моніторингу стану під час пологів [49], епілептичні напади, плеоцитоз у спинномозковій рідині, наявність ушкоджень [27]. Пологи шляхом кесаревого розтину захищають від зараження вірусом простого герпесу [49]. Основним методом діагностики є виявлення ДНК вірусу простого герпесу у спинномозковій рідині шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції [50]. Із метою зменшення вірогідності ускладнень проводиться терапія ацикловіром у високих дозах внутрішньовенно 60 мг/кг/добу, рівномірно розподілених на три введення [51].

Експрес-тест на вірусну інфекцію. Використання експрес-тестів для виявлення вірусу грипу та інших вірусів стає дедалі доступнішим. Діти, що мають позитивний результат тесту на виявлення вірусу грипу, сприйнятливі до розвитку важких бактеріальних ко-інфекцій [52,53], а діти з позитивним результатом експрес-тесту на респіраторно-синцитіальний вірус мають високий ризик розвитку інфекції сечових шляхів [3,54].

Під час попередніх досліджень з оцінки використання експрес-тестів на виявлення вірусу грипу під час епідемій було встановлено, що пацієнти з позитивним результатом не потребують інших, більш інвазивних, методів досліджень. При вивченні серії клінічних випадків 40% дітей віком молодше 36 місяців, які були доставлені до приймального відділення з лихоманкою у період епідемії грипу (100 випадків на 100 тис. населення), мали позитивний експрес-тест на грип [52]. Проте огляди Кокранівської бібліотеки підтверджують відсутність достатньої доказової бази для беззаперечної рекомендації використовувати експрес-тести для виявлення вірусів як частину алгоритму у процесі діагностичного пошуку причин лихоманки у дітей віком до 36 місяців [55].

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Бактеріологічне дослідження сечі має проводитися усім дітям <3 місяців з лихоманкою та усім дітям з інтоксикаційним синдромом. Незважаючи на труднощі у процесі збору сечі, вчасний забір сечі для дослідження дуже важливий. Матеріал, зібраний у контейнер, є неінформативним через високу забрудненість, тому в ургентних випадках рекомендується проводити катетеризацію сечового міхура для отримання більш точних результатів. За підозри на інфекцію сечовивідних шляхів результати бактеріологічного дослідження сечі мають бути отримані до призначення антибіотиків.

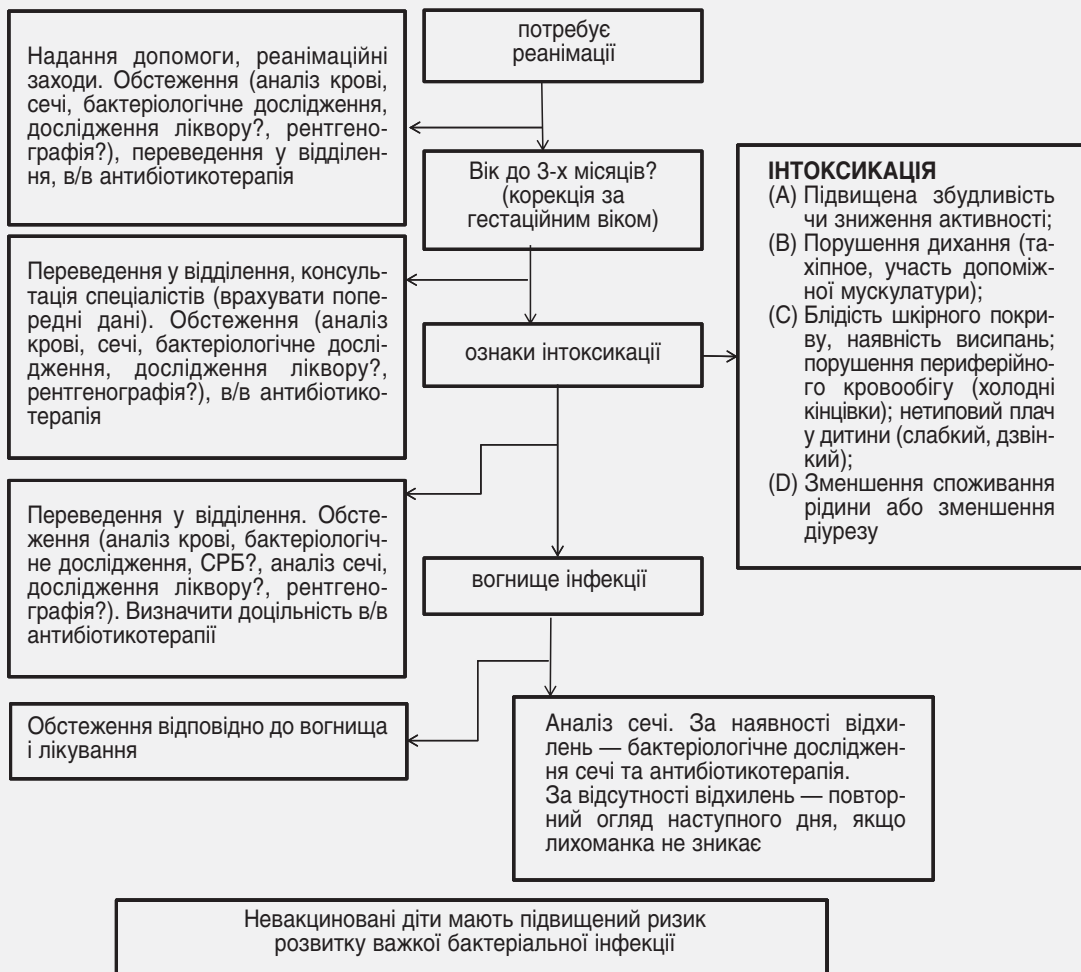
Дітям віком >3 місяців з підвищеною температурою тіла рекомендується проводити експрес-тест, а бактеріологічне дослідження таким дітям проводиться у випадку позитивного результату на лейкоцитарну естеразу чи нітрити.

Проте через труднощі забору зразків сечі у дітей молодшого віку, які ще не контролюють сечовипускання, а також через занепокоєння щодо можливих пошкоджень нирок, пов'язаних з інфекціями сечовивідних шляхів, багато лікарів практикують одночасне відправлення сечі для бактеріологічного дослідження, незалежно від результату загального аналізу сечі.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Потрібно додати, що у перші 3 місяці життя інфекція сечовивідних шляхів зустрічається частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток, і більш часто — у необрізаних хлопчиків. Після трьох місяців життя інфекції сечовивідних шляхів зустрічаються частіше у дівчаток [32].

**Алгоритм ведення дітей віком до 5 років з лихоманкою (>38°С)
(«Children and Infants with Fever — Acute management»)**



<p>— Аксилярний метод вимірювання температури тіла є методом вибору у дітей віком 0–5 років.</p> <p>— Вимірювання температури орально чи ректально не рекомендується застосовувати з міркувань безпеки.</p> <p>— Показники, виміряні за допомогою тимпанічного термометра, можуть бути неточними</p>	<p>— У випадку сумнівів звертайтеся по допомогу. Дитина без лихоманки повина бути виписана з відділення невідкладної допомоги без огляду головного спеціаліста, зокрема дитина, скерована лікарем первинної ланки, або дитина з хворобою та лихоманкою як симптомом.</p> <p>— При виписці батьки мають бути навчені виявляти та оцінювати інтоксикацію, розуміти, коли звертатися по допомогу. Необхідно дати їм пам'ятку та виписку. Якщо не впевнені — госпіталізуйте (переведіть) дитину.</p>	<p>— Будь-яке дослідження чи процедура проводиться лише у випадку значущості її результатів у вирішенні подальшої клінічної тактики. Використовуйте блок-схеми для визначення потреби у дослідженнях. За наявності сумнівів щодо стану дитини необхідна консультація з більш досвідченим спеціалістом (педіатром).</p>
--	--	--

Лікування лихоманки

«Children and Infants with Fever – Acute management»:

Застосування антипіретичних препаратів не є обов'язковим, але може суттєво полегшити стан дитини з лихоманкою. Наявність лихоманки як такої не потребує використання антипіретиків. Відсутність лікування лихоманки може мати переваги для дитини.

Таблиця 3

Парацетамол	15 мг/кг на один прийом кожні 4 години, але не більше 4-х разів на добу [ref Paracetamol Use PD2009_009, 26 Feb 2009]
Ібупрофен	10 мг/кг на один прийом кожні 6 годин, але не більше 4-х разів на добу. Не рекомендується застосовувати дітям до 6 місяців.
<p>Примітка робочої групи В Україні, зокрема згідно з наказами МОЗ №254 від 29.03.2013 та №873 від 20.11.2014, застосовується наступний режим дозування супозиторіїв ібупрофену. Супозиторії по 60 мг можна застосовувати дітям віком від 3 місяців з масою тіла щонайменше 6 кг, а суспензію — 5 кг. Максимальна разова доза не має перевищувати 10 мг/кг. Разова доза суспензії повинна становити 5–10 мг/кг маси тіла дитини. Інтервал дозування не повинен бути менше 6 годин. Максимальна загальна добова доза ібупрофену становить 20–30 мг/кг маси тіла дитини, розподілена на 3–4 разові дози. Тобто мінімальний вік для застосування ібупрофену становить 3 місяці за досягнення маси тіла 5 кг. А максимальна добова доза обмежена 30 мг/кг.</p>	
<p>А згідно з наказами МОЗ №919 від 01.09.2016 і №1299 від 01.12.2016, не рекомендується застосовувати парацетамол суспензію дітям віком до 2 місяців. Для дітей віком від 2 до 3 місяців: не приймати більше ніж 2 дози. Супозиторії призначені для дітей з масою тіла від 4 кг. Застосовуються з інтервалом між введеннями від 6 годин, залежно від маси тіла дитини з розрахунку 60 мг/кг/добу. Тобто мінімальний вік для застосування парацетамолу становить 1 місяць.</p>	

Давати по черзі парацетамол та ібупрофен не рекомендується. Під час оцінювання важкості інфекції відповідь організму на жарознижувальні препарати не враховується.

Примітка робочої групи. Якщо протягом 2 годин після застосування альтернуючої схеми температура тіла дитини не знижується та у випадку занепокоєння батьків через лихоманку, дітям віком старше 1 року допустимо призначити 50% розчин метамізолу натрію у дозі 0,1–0,2 мл/10 кг внутрішньом'язово або внутрішньовенно (якщо забезпечено внутрішньовенний доступ) до 2 разів на добу не більше 2-х діб.

Використання спирту зовнішньо та інших фізичних методів охолодження не рекомендується, оскільки може бути контрпродуктивна дія. Достатньо зняти з дитини зайвий одяг.

Подальше спостереження

- Діти з лихоманкою, що були виписані додому після обстеження у приймальному відділенні, мають бути під наглядом наступного дня — для оцінки прогресування інфекції, відповіді на проведення лікування та результатів додаткових обстежень.
- У кожному закладі повинен бути розроблений механізм відслідковування стану дитини, і батькам потрібно надавати інформацію про подальші кроки у письмовому вигляді.
- Незважаючи на те, що стан дитини на момент огляду може бути задовільним, жодне дослідження не може виключити наростання симптомів інтоксикації та погіршення стану в майбутньому.

- Батьків потрібно заохочувати оглядати дитину на предмет ознак інтоксикації кожні 4–6 годин та звертатися по медичну допомогу у разі погіршення стану дитини.
- Взаєморозуміння батьків та лікаря, який проявляє емпатію, сприятиме більш безпечному перебігу хвороби та покращить емоційний стан схвильованої родини. Необхідно надати батькам пам'ятку про особливості лихоманки у дітей.
- При виписці лікар відділення, де спостерігалася дитина, має надати документацію щодо заключного клінічного діагнозу та проведених досліджень для передачі сімейному лікарю чи педіатру.

Доказова база щодо надання допомоги при лихоманці

Рівні доказовості згідно з положеннями Національної Ради з питань охорони здоров'я населення Австралії

I	— систематичні огляди та метааналіз рандомізованих, контрольованих досліджень;
II	— окремі рандомізовані клінічні дослідження;
III-1	— систематичні огляди добре спланованих контрольованих досліджень без рандомізації (когортні дослідження);
III-2	— окремі когортні дослідження або докази, отримані не менше як в одному добре спланованому квазіекспериментальному дослідженні;
III-3	— докази, отримані в добре спланованих неекспериментальних дослідженнях, таких як порівняльні, кореляційні дослідження, дослідження випадків;
IV	— докази у звітах експертних комітетів, авторитетних вчених та/або клінічний досвід авторитетних вчених.

Первинний огляд та ведення

Що таке лихоманка?

- Лихоманка — це підвищення температури вище нормальної, із добовими коливаннями. Нормальна температура тіла змінюється протягом дня, але в цілому становить менше 37,5°C [Рівень III-2].
- Лихоманкою вважається температура >38°C при ректальному вимірюванні, що є двома стандартними відхиленнями вище для немовлят до 3-х місяців життя (Herzog and Coyne 1993). Хоча за деяких обставин нижча температура вважається нефізіологічною (Рівень IV).
- Діти можуть страждати на важку форму сепсису, при цьому їх температура буде нормальною або незначно підвищеною (Рівень IV).

Як необхідно вимірювати температуру тіла?

- Вимірювання ректальної температури є «золотим стандартом» [Рівень IV]. Існує велика кількість проблем (особливо у немовлят) при рутинному використанні даного методу та його неприйнятність.
- Інші методи вимірювання, наприклад аксиллярна чи тимпанічна термометрія, менш точні і менш достовірні, ніж ректальна термометрія [Рівень 1: Duce 1996, Craig та співавт., 2000].
- Дослідження, що порівнювали аксиллярну та ректальну термометрію, показали, що при використанні другого методу у немовлят температура була на 0,2°C вищою, ніж при використанні першого методу, а у дітей більш старшого віку різниця склала 0,9°C. [Craig та співавт., 2000, Рівень III-2]. Однак довірчі інтервали були широкими.
- Систематичні огляди, які порівнювали оральну і ректальну термометрію, не проводились. Існують проблемні питання, пов'язані з безпекою і прийнятністю даного методу.

Клінічні рекомендації

Рекомендація №1. Для рутинного використання у клініці рекомендується проводити аксиллярну термометрію, але персонал має знати, що показник у даній ділянці на 1°C нижче, ніж при вимірюванні ректально. Не рекомендується проводити ректальну та оральну термометрію з міркувань недостатньої безпечності та проблем з прийнятністю даних методів. Ненадійним є вимірювання температури в тимпанічній ділянці.

Вік дитини

Чим молодша дитина з лихоманкою, тим більша вірогідність важкої бактеріальної інфекції. Для дітей з лихоманкою віком 0–4 тижні частота захворюваності становить 12–32% [Рівень III–2] (Neto, 2004; Baker, 1999; Kadish 2000), для дітей віком 1–3 місяці — дещо нижча, але все ще висока (15–21%), завдяки вакцинації від пневмокока (Neto, 2004; Baker, 1999; Kadish та співавт., 2000; Roberts та співавт., 1977; Caspe та співавт., 1983). Були розроблені різноманітні критерії (наприклад, за Рочестером) з метою вчасного виявлення дітей віком 1–3 місяці з низьким ступенем ризику, які можуть отримувати амбулаторне лікування (Dagan та співавт., 1985; Dagan та співавт., 1988).

Очікуваний показник невиявлених дітей із важкими бактеріальними інфекціями серед дітей з низьким ризиком варіює від 0,2% до 2% (Neto, 2004; Baraff та співавт., 1992; Klassen та спіавт., 1992).

Рекомендація №2. Усі новонароджені з лихоманкою мають бути повністю обстежені на наявність сепсису та отримувати антибіотики парентерально. Ведення немовлят віком 1–3 місяці у цілому не відрізняється від такого у більш старших дітей, але варто звернути увагу на амбулаторне ведення дітей, що не мають симптомів інтоксикації, результати їх клініко-лабораторного обстеження не викликають тривоги та їх стан буде гарантовано відстежуватися.

Оцінка стану

При вивченні різноманітних досліджень значення «ознаки інтоксикації» при виявленні бактеріальної інфекції варіює від 11% до 100% (Neto, 2000) [Рівень I]. Найдоцільніше використовувати Йельську шкалу спостереження немовлят (McCarthy та співавт., 1992), параметрами якої є оцінка крику, реакції на батьків, збудження дитини, колір шкіри, ступінь гідратації та соціальна реакція. Завдяки дослідженням Мельбурна (Hewson та співавт., 1990) було визначено основні предиктори важких бактеріальних інфекцій — годування, дихання, гідратація, активність, млявість та поєднання лихоманки з різкою білідією [Рівень II]. «Окулярна бактеріємія» (прихована) у старших дітей рідко виявляється при об'єктивному огляді, звідси пішла і сама назва. Наразі дана нозологія зустрічається все рідше завдяки імунізації від пневмокока (Kuppermann та співавт., 1998; Bulloch, 2000) [Рівень I].

Рекомендація №3. Кожна дитина із симптомами інтоксикації має бути доставлена у стаціонар, пройти всі обстеження, та, за більшості обставин, отримувати антибіотики парентерально.

Менінгококова хвороба

Інвазивні форми інфекцій, викликаних менінгококом групи В, продовжують бути частою причиною захворюваності і смертності дітей. На ранніх стадіях дане захворювання часто проявляє себе неспецифічно. Дослідження показують, що найчастіше першими проявами даного захворювання є біль у ногах, похолодання нижніх кінцівок, нетиповий колір шкіри (Thompson та співавт., 2006). Повторні обстеження дітей з лихоманкою досвідченими лікарями сприяють вчасному виявленню менінгокової інфекції (Theilen та співавт., 2008).

Хвороба Кавасаки

Дане захворювання є гострим системним васкулітом невідомої етіології, який часто уражає немовлят та маленьких дітей. Захворюванню притаманна самоліквідація клінічних проявів, але 25% уражених дітей, за відсутності лікування, мають ризик розвитку аневризми коронарних артерій. Діагноз встановлюється клінічно, але часто спостерігаються значні відхилення лабораторних показників. Вчасне встановлення діагнозу має значення у призначенні лікування, особливо щодо внутрішньовенного введення імуноглобуліну, що сприяє регресу симптомів та попереджає розвиток аневризми коронарних артерій (Newburger та співавт., 2004; Royle та співавт., 2005; Brogan та співавт., 2002; Oates-Whitehead, 2005).

Інфекції сечовивідних шляхів

Діти з інфекцією сечовивідних шляхів в анамнезі, які на момент огляду мають температуру більше 40°C та біль у надлобковій ділянці, найбільш вірогідно страждають на інфекцію сечовивідних шляхів. Підвищують вірогідність даної патології такі симптоми, як біль у животі або попереку, симптоми ураження нижніх відділів сечовидільної системи, та у хлопчиків — необрізана крайня плоть (Nader та співавт., 2007). Інфекції сечовивідних шляхів вважаються найчастішою причиною важких бактеріальних інфекцій у дітей з лихоманкою та відсутніми клінічними ознаками чіткого вогнища інфекції (Moayer, 2004). Для дітей з лихоманкою без ознак інтоксикації та без факторів ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів загальний аналіз сечі є хорошим скрінінговим обстеженням. Якщо не буде виявлено змін в аналізі, вірогідність інфекції сечовивідних шляхів мінімальна (Whiting, 2005; Gorelick, 1999; Huicho, 2002; Deville, 2004).

Рекомендація №4. Не варто виключати інфекції сечовивідних шляхів у дітей з лихоманкою та відсутністю чіткої локалізації вогнища інфекції. Хоча загальний аналіз сечі є досить рутинним дослідженням у таких дітей, перед призначенням антибіотиків має проводитися бактеріологічне дослідження сечі.

Антипіретичні засоби

Відповідь на антипіретики не допомагає у диференційній діагностиці бактеріальних та вірусних інфекцій (Togrey та співавт., 1985; Weisse та співавт., 1987; Yamamoto та співавт., 1987; Bonadio та спіавт., 1993) [Рівень III-2]. Ібупрофен має таку саму антипіретичну дію, що і парацетамол (Wilson та спіавт., 1991) [Рівень III-3]. Як ризики, так і переваги призначення парацетамолу можуть бути перебільшені батьками, які не завжди можуть відрізнити за поведінкою дитини, чи вона отримує парацетамол, чи плацебо (Kramer та співавт., 1991) [Рівень II].

Рекомендація №5. Відповідь організму на дію антипіретичних засобів не можна розцінювати як діагностичну ознаку при спробі розрізнити бактеріальну і вірусну інфекцію.

Примітка робочої групи

Для оцінки стану дитини робоча група пропонує користуватися рекомендаціями National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобританії.

«Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years.» NICE Clinical Guideline:

1. Медпрацівник насамперед повинен визначити наявність/відсутність загрозових для життя станів (обструкція верхніх дихальних шляхів, відсутність дихання або порушення кровообігу, відсутність свідомості).
2. Для оцінки ризику наявності серйозної інфекції у дитини NICE рекомендує використовувати систему «світлофора» (оцінюючи дитину за цими критеріями, медпрацівник повинен обов'язково враховувати індивідуальні особливості кожної дитини).

Таблиця 4

Показник	Зелений – низький ризик	Жовтий – середній ризик	Червоний – невисокий ризик
Колір (шкіри, губ або язика)	звичайний колір	блідий (зі слів батьків або опікуна)	блідий / мармуровий / попелястий / синюшний
Рухова активність	<ul style="list-style-type: none"> • відповідає на подразники • активний / посміхається • не сонний або швидко прокидається • плач звичайної сили або відсутність плачу 	<ul style="list-style-type: none"> • слабо реагує на подразники • не посміхається • прокидається тільки після тривалої стимуляції • рухова активність знижена 	<ul style="list-style-type: none"> • не реагує на подразники • виглядає хворобливо (на погляд медпрацівника) • сонний або не прокидається у відповідь на стимуляцію • слабкий, пронизливий або тривалий плач
Симптоми дихальної недостатності		<ul style="list-style-type: none"> • роздування крил носа • тахіпное: • 50 дихальних рухів (ДР) на хвилину — у віці 6–12 місяців — >40 ДР/хв — у віці старше 12 місяців до 5 років — 30 ДР/хв — у віці від 5 до 11 років* — >25 ДР/хв — у віці від 11 до 18 років* ○ сатурація крові <95% ○ дрібнопухирчасті хрипи або крепітація під час аускультації легень 	<ul style="list-style-type: none"> • хрипляче дихання • тахіпное: ЧДР >60/хв • втягіння міжреберних проміжків
Кровообіг та оцінка дефіциту рідини	<ul style="list-style-type: none"> • тургор та еластичність шкіри достатні (шкірна складка відразу розправляється*) • слизові оболонки та очі зволожені 	<ul style="list-style-type: none"> ○ тахікардія: ○ частота серцевих скорочень (ЧСС) > 160/хв — у віці <12 місяців — ЧСС>150/хв — у віці 12–24 місяців — ЧСС>140/хв — у віці від 2 до 5 років — ЧСС>120/хв — у віці від 6 до 11 років* — ЧСС>100/хв — у віці від 12 до 18 років* ○ час рекапіляризації ≥3 секунди ○ сухі слизові оболонки ○ відсутність апетиту (мала кількість годувань) — у дітей грудного віку ○ знижена кількість сечі: — новонароджені — <2–3 мл/кг/год — діти грудного віку — <2 мл/кг/год — від 1 року до 14 років — <1–2 мл/кг/год — від 14 до 18 років — <0,5–1 мл/кг/год** 	<ul style="list-style-type: none"> • знижений тургор шкіри (шкірна складка розправляється повільно)
Інше	відсутність ознак чи симптомів жовтого чи червоного кольору	<ul style="list-style-type: none"> ○ вік 3–6 місяців, температура тіла вище 39°C ○ тривалість лихоманки більше 5 днів ○ озноб ○ набряк кінцівки або суглоба ○ відсутність активних рухів у кінцівці/щадне положення кінцівки 	<ul style="list-style-type: none"> • вік <3 місяців, температура тіла ≥38°C • наявність висипу, що не блідне при натисканні ○ вип'ячування тім'ячка ○ ригідність потиличних м'язів ○ епілептичний статус ○ наявність вогнищевих неврологічних симптомів ○ парціальні судоми

* — примітки робочої групи; ** Hazinski, 1992.

3. Медпрацівник повинен виміряти і записати величину температури тіла дитини, ЧСС, ЧДР та час рекапіляризації.
4. Час рекапіляризації ≥ 3 с — це «жовтий» маркер серйозної хвороби.
5. Якщо ЧСС та час рекапіляризації виходять за межі референтних значень, за наявності необхідного приладу потрібно виміряти артеріальний тиск дитини.
6. У дітей старше 6-и місяців не рекомендується визначати важкість стану тільки за величиною температури тіла.
7. У дітей молодше 3-х місяців з температурою тіла 38°C або вище існує високий ризик серйозної хвороби.
8. Діти віком від 3 до 6 місяців з лихоманкою 39°C чи вище знаходяться щонайменше у групі середнього ризику.
9. Не потрібно використовувати тривалість лихоманки як прогностичну ознаку важкості чи серйозності захворювання. Однак діти з лихоманкою, яка триває довше 5 діб, повинні бути обстежені для виключення діагнозу хвороби Кавасакі.
10. Потрібно оцінити стан дитини на предмет дегідратації:
 - подовжений час рекапіляризації;
 - знижений тургор шкіри;
 - слабкий пульс;
 - холодні кінцівки;
 - патологічні типи дихання.

Таблиця 5

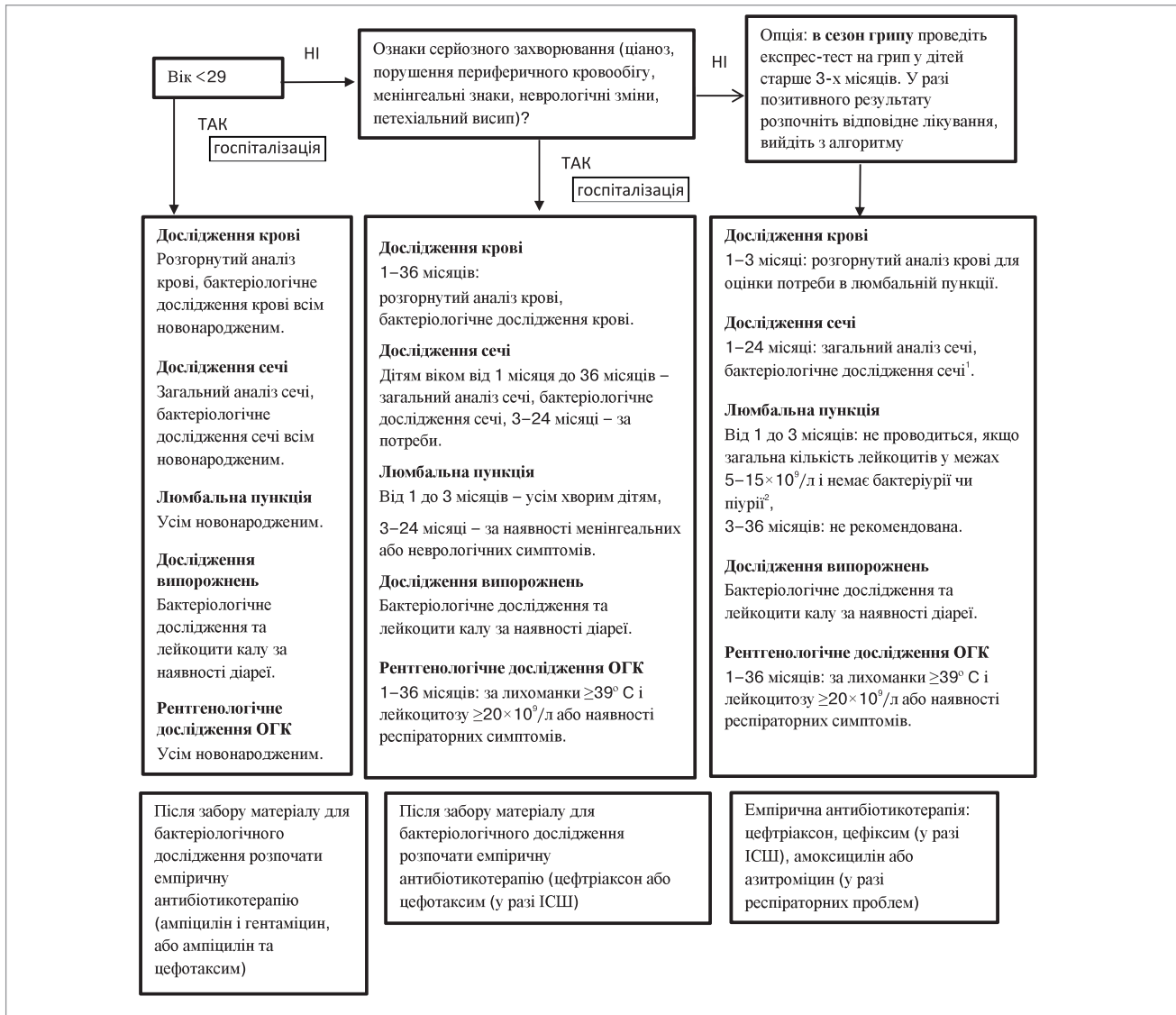
Таблиця симптомів, характерних для певних захворювань

Ймовірний діагноз	Симптоми та ознаки у поєднанні з лихоманкою
Менінгококова інфекція	Наявність висипу, що не блідне при натисканні, у поєднанні з однією або більше наступних ознак: — хворобливий вигляд дитини; — діаметр елементів висипу більше 2 мм (пурпура); — час рекапіляризації ≥ 3 секунд; — ригідність потиличних м'язів
Бактеріальний менінгіт	<ul style="list-style-type: none"> • ригідність потиличних м'язів • вип'ячування тім'ячка • порушена свідомість • судоми або епілептичний статус
Енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу	<ul style="list-style-type: none"> • вогнищеві неврологічні ознаки • парціальні судоми • порушена свідомість
Пневмонія	<ul style="list-style-type: none"> • тахіпное (референтні значення ЧДР у табл.1) • дрібнопухирчасті хрипи чи крепітація при аускультатії легень • роздування крил носа • втягіння міжреберних проміжків • ціаноз • сатурація крові $\leq 95\%$ (у дітей до 2-х років без наявності хрипів при аускультатії легень, але з тахіпное і зі зниженою сатурацією крові, існує велика ймовірність бронхіоліту, який вимагає невідкладного проведення оксигенотерапії)*
Інфекція сечовивідних шляхів	<ul style="list-style-type: none"> • блювання • відсутність апетиту або відмова від годування • сонливість • дратівливість • біль у животі або напруженість м'язів передньої черевної стінки • часте сечопускання або дизурія
Септичний артрит	<ul style="list-style-type: none"> • набряк кінцівки або суглоба • обмеженість рухів у кінцівці • щадне положення кінцівки
Хвороба Кавасакі	Лихоманка, яка триває більше 5 діб та поєднується щонайменше із чотирма ознаками: — двобічна кон'юнктивальна ін'єкція без виділень; — зміни на слизових оболонках (яскраво-червона суха шкіра губ, набряклий, червоний («малиновий») язик)*; — зміни шкіри кінцівок (набрякла, червона шкіра долоней та стоп)*; — поліморфний висип (переважно на шкірі тулуба та промежини)*; — цервікальна лімфоаденопатія

*— примітки робочої групи.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Ведення дітей із лихоманкою у віці молодше 36 місяців.



Примітки робочої групи. 1. З огляду на те, що за відсутності визначеного вогнища інфекції існує висока вірогідність ІСШ у дітей більш старшого віку, робоча група рекомендує проводити загальний аналіз сечі та бактеріологічне дослідження сечі дітям з лихоманкою старше 1-го місяця. 2. З огляду на те, що доказова база рекомендацій слабка, робоча група рекомендує проводити люмбальну пункцію дітям віком від 1 до 3-х місяців за наявності бактеріурії чи піурії та підозри на сепсис (див. відповідний протокол), у дітей старше 3-х місяців — за наявності менінгеальних чи вогнищевих неврологічних симптомів.

Таблиця 6

Рекомендована емпірична антибіотикотерапія у дітей з лихоманкою віком до 3-х років (рекомендації Американської асоціації сімейної медицини)

Антибіотики, рекомендовані для емпіричного призначення за наявності лихоманки у дітей до 36 місяців	
Вік/виявлені симптоми	Лікування
<1 місяця	Ампіцилін* (100–200 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) + гентаміцин† (2,5 мг/кг в/м або в/в кожні 8 годин залежно від показників плазми крові) ⁵⁷
	Альтернативний варіант: ампіцилін* (100–200 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) + цефотаксим (Клафоран; 50 мг/кг в/в кожні 8 годин) ²⁷

Продовження таблиці 6

Антибіотики, рекомендовані для емпіричного призначення за наявності лихоманки у дітей до 36 місяців	
Вік/виявлені симптоми	Лікування
1–3 місяці/немає даних за менінгіт	Цефтріаксон (Роцефін; 50 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 12–24 години) ²⁷
1–3 місяці/симптоми менінгіту	Цефтріаксон (100 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) ²⁷
1–3 місяці/вірогідний збудник — <i>Listeria</i> або <i>Enterococcus</i>	Додати ампіцилін* (100–200 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) до інших антибіотиків ³⁶
>3 місяців/підозра на пневмонію	Амоксицилін (80 мг/кг/добу кожні 8–12 годин)
	Альтернативний варіант: азитроміцин (Зітромакс; 10 мг/кг per os в першу добу, далі по 5 мг/кг щоденно наступні 4 дні) ²⁷

Примітки: * – доза для дітей старше 7 днів, чия вага більше 2 кг; † – доза для дітей старше 7 днів; ‡ – цефіксим непридатний до застосування у дітей до 6 місяців [27, 30, 36, 57]

Лікування лихоманки у дітей

«The Febrile Child: Diagnosis and Treatment»:

Батьки дитини з лихоманкою розцінюють її не як симптом, а як самостійне захворювання. Тому і батьки, і медперсонал (лікарі та медсестри) повинні проходити постійне навчання щодо ведення лихоманки у дітей. Мета консультування батьків – навчити їх спостерігати за дитиною, звертаючи особливу вагу на потенційні ознаки серйозного захворювання (частота дихальних рухів, колір шкіри, поведінка, рівень свідомості), а не перейматися лише тим, як знизити температуру тіла. У таких країнах, як Німеччина, Великобританія, США чи Італія, рутинне використання антипіретиків без виразних ознак серйозного захворювання не рекомендується [13, 14, 25, 26, е6].

На думку експертів, діти з лихоманкою почуватимуться краще навіть без атипіретиків за умови достатнього вживання рідини (50–80 мл/кг маси тіла орально) або внутрішньовенного введення сольового розчину або глюкози (близько 100 мл/кг у дітей грудного віку та 200 мл/кг маси тіла новонароджених). Додаткові втрати рідини від 10% до 15% очікуються на кожен 1°C підвищення температури (наприклад, потреба у рідині дитини з температурою тіла 40°C підвищується на 30%) (рівень IV) [27].

«Treatment of pediatric fever»:

Згідно з результатами метааналізу 10 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1078) при порівнянні ібупрофену (від 5 до 10 мг/кг) та ацетамінофену (парацетамолу) у дозі від 10 до 15 мг/кг [1]:

- ібупрофен продемонстрував кращий ефект через 2, 4 і 6 годин після прийому препарату;
- в інтервалі 4–6 годин серед пацієнтів, що відмічали зниження температури тіла, тих, що приймали ібупрофен, було на 15% більше.

Рандомізоване контрольоване дослідження (n=156, вік від 6 місяців до 6 років) PITCH, у якому порівнювалась дія ібупрофену (10 мг/кг кожні 6–8 годин), ацетамінофену (у дозі 15 мг/кг кожні 4–6 годин) або їх комбінації [2] показало:

- тривалість стану без лихоманки в перші 4 години при застосуванні комбінації препаратів була довшою на 55,3 (p<0,001) хвилини, ніж при застосуванні ацетамінофену, але у порівнянні з ібупрофеном різниці не було;
- ібупрофен та комбінація препаратів ліквідували лихоманку швидше;
- комбінація ібупрофену та ацетамінофену знижувала тривалість лихоманки в перші 24 години (ацетамінофен – на 4,4 години довше (p<0,001), ібупрофен – на 2,5 години довше (p=0,008));
- передозування було зафіксоване у 33 (21%) дітей.

Автори рекомендують використовувати ібупрофен, тому що:

- він ефективніший, ніж ацетамінофен;
- комбінація ібупрофену та ацетамінофену не набагато ефективніша, ніж ібупрофен;
- при використанні комбінації препаратів є ризик передозування.

Питання, які викликають дискусію, при використанні антипіретиків:

- немає доказів того, що лихоманка сама по собі шкідлива (припускають, що лихоманка – це частина імунної відповіді) [3];

- антипіретики не запобігають появі фебрильних судом [4];
- немає доказів того, що лікування лихоманки при неважких інфекціях шкідливе;
- при лікуванні лихоманки мета — забезпечити комфорт дитини [5] (хоча немає досліджень, які б вивчали це питання).

Побічні ефекти ібупрофену порівняно з парацетамолом:

- бронхіальна астма — ризик незначний [6] (при використанні ацетамінофену — вищий [2]);
- синдром Рея — ризик не збільшується [7,8];
- побічні ефекти з боку ШКТ та нирок — немає доказів про підвищений ризик [9], але Союз педіатрів Канади не рекомендує ібупрофен у тому випадку, якщо дитина не вживає достатньо рідини [5];
- системні реакції — немає доказів щодо підвищення ризику [7].

«Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years» NICE Clinical Guideline:

Фізичні методи охолодження — обтирання водою, оцтом чи спиртом — не рекомендуються.

Дитину із лихоманкою не потрібно занадто одягати чи, навпаки, роздягати.

Не потрібно використовувати антипіретики з єдиною метою — знизити температуру тіла.

При використанні жарознижувальних препаратів потрібно:

- продовжувати їх призначення тільки у тому випадку, якщо дитина відчуває себе дискомфортно;
- призначати інший препарат у тому випадку, якщо дитина не стала почуватися краще;
- звертатися до альтернативної схеми у тому випадку, якщо загальний стан не покращується або дитина знову відчуває дискомфорт до того часу, як потрібно давати наступну дозу.

Медпрацівник повинен порадити батькам або особам, що піклуються про дитину, як правильно доглядати за нею вдома:

- давати дитині достатньо пити;
- розповісти про ознаки дегідратації (запале тім'ячко, суха слизова рота, сухі очні яблука, відсутність сліз і хворобливий вигляд);
- як слідкувати за станом дитини уночі.

Батьки чи опікуни повинні звернутися за повторною консультацією у таких випадках:

- у разі виникнення судом;
- у разі виникнення геморагічного висипу (який не блідне при натисненні на нього прозорим предметом);
- якщо батьки або опікуни не бачать покращення з моменту останнього візиту до лікаря;
- якщо батьки або опікуни більш стривожені, ніж при першому візиті;
- якщо лихоманка триває довше 5 днів;
- якщо батьки чи опікуни стривожені або схвильовані, що вони не можуть належним чином доглядати за дитиною.

«Treatment of pediatric fever»:

Доцільність лікування лихоманки у дітей є спірним питанням і повинна обговорюватися з батьками. Якщо лікар збирається рекомендувати лікування, він повинен знати, що ібупрофен має кращий ефект, ніж парацетамол, і не збільшує кількість побічних ефектів.

Надання батькам друкованих матеріалів про лихоманку може зменшити рівень тривоги у батьків і зменшити кількість візитів до лікаря [10]. Не дивлячись на те, що доказова база використання буклетів для батьків досить бідна [11], їх ефект можна помітити, якщо вони обговорюються з батьками при зверненні до лікаря [12]. Тому лікарям необхідно обговорювати з батьками рекомендації, які зазначені в пам'ятці.

Список літератури, що використана у наведених джерелах (їх фрагментах)

NSW Health Infants and Children — acute Management of Fever

What is fever?

1. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperatures in infants less than three months old. *Clin Pediatr* 1993;32:142–6. How should temperatures be measured?
2. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. *Cochrane Library* 1996, 1–124. DARE-978207.
3. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000;320:1174–8.

Age of child

4. Neto G. Fever in the young infant. In: Moyer VA (ed), *Evidence Based Pediatrics and Child Health*, 2nd edn. London: BMJ Books, 2004:257–66.
5. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:508–11.
6. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1–28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:81–8.
7. Roberts KB, Borzy MS. Fever in the first eight weeks of life. *Johns Hopkins Med J* 1977;141:9–13. Caspe WB, Chamudes O, Louie B. The evaluation and treatment of the febrile infant. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2:131–5.
8. Baraff LJ, Oslund SA, Schringer DL, Stephen ML. Probability of bacterial infection in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis.
9. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:257–64. Klassen TP, Rowe PC. Selecting diagnostic tests to identify febrile infants less than 3 months of age as being at low risk for serious bacterial infection: a scientific overview. *J Pediatr* 1992;121:671–6.
10. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Mengus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985;107:855–60.
11. Dagan R, Sofer S, Philip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than two months classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1988;122:355–60.

Clinical assessment

12. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ et al. Observation scales to identify serious illness in young children. *Pediatrics* 1982;70:802–9.
13. Hewson PH, Humphries SM, Robertson DM, McNamara JM, Robinson MJ. Markers of serious illness in infants under 6 months old presenting to a children's hospital. *Arch Dis Child* 1990;65:750–6.

Meningococcal disease

14. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet* 2006;367:397–403.
15. Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie JO, Qureshi S, Simpson D. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008; 336:1367–70.

Kawasaki disease

15. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708–33.
16. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87–93.
17. Brogan PA, Bose A, Burgner D et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286–90.
18. Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005;47:711–32.
19. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2003;(4):Art No CD004000.

Urinary tract infection

20. Nader Shaikh et al. Does This Child Have A Urinary Tract Infection? *JAMA* Dec 26 2007; Vol 298:24:2895–2904
21. Moyer VA, Craig J. Acute urinary tract infection. In: Moyer VA (ed), *Evidence-Based Pediatrics and Child Health*, 2nd edn. London: BMJ Books, 2004:429–36
23. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5:4.
24. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104:e54.
25. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Meta-analysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1–11.
26. Deville W LJM, Yzermans J C, Van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt D, Bouter L. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004; 4:1–14

Antipyretics

27. Torrey S, Heinritzt F, Fleisher G. Temperature response to antipyretic therapy in children. Relationship to occult bacteremia. *Am J Emerg Med* 1985;3:190–6.
28. Weisse M, Miller G, Brien J. Fever response to acetaminophen in viral vs bacterial infections. *Ped Inf Dis J* 1987;6: 1091–5.
29. Yamamoto L, Widger H, Flinger D. Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children. *Ped Emerg Care* 1987;3: 223–7.
30. Bonadio W, Bellomo T, Brady W, Smith D. Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen. *Clin Pediatr* 1993;32: 343–6.
31. Wilson JT, Brown D, Kearns GL, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991;119:803–11.
32. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991;337:591–4. NSW Health. PD 2009_009. Paracetamol Use. February 2009.

New References

33. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, Irwig L, Fitzgerald D, Isaacs D, McCaskill M. The accuracy of clinical symptoms and signs for diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010; 340:c1594.
34. Mackowiak, PA. Concepts of fever. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(17): 1870–1881.

Evaluation of Fever in Infants and Young Children

1. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. *J Pediatr*. 2011;159(2):181–185.
2. Chancey RJ, Jhaveri R. Fever without localizing signs in children: a review in the post-Hib and postpneumococcal era. *Minerva Pediatr*. 2009;61(5):489–501.
3. Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of the febrile infant and child. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(3):363–367.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children—United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(11):234–237.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(6):144–148.
6. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(7):671–675.
7. Bilavsky E, Ashkenazi-Hoffnung L, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Livni G. A search for the 'Holy Grail' in the evaluation of febrile neonates aged 28 days or less: a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(4):264–268.
8. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):227–232.
9. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One*. 2010;5(8):e12448.
10. Wolff M, Bachur R. Serious bacterial infection in recently immunized young febrile infants. *Acad Emerg Med*. 2009;16(12):1284–1289.
11. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(11):1776–1780.
12. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon LV, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009;16(7):585–590.
13. Copp HL, Halpern MS, Maldonado Y, Shortliffe LD. Trends in hospitalization for pediatric pyelonephritis: a population based study of California from 1985 to 2006. *J Urol*. 2011;186(3):1028–1034.
14. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111(5 pt 1):964–968.
15. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9333):603–609.
16. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000;320(7243):1174–1178.
17. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):354–357.
18. Al-Mukhaizeem F, Allen U, Komar L, et al. Comparison of temporal artery, rectal and esophageal core temperatures in children: results of a pilot study. *Paediatr Child Health*. 2004;9(7):461–465.
19. Brown L, Shaw T, Moynihan JA, Denmark TK, Mody A, Wittlake WA. Investigation of afebrile neonates with a history of fever. *CJEM*. 2004;6(5):343–348.
20. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research [published correction appears in *Ann Emerg Med*. 1993;22(9):1490]. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1198–1210.
21. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1437–1441.
22. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Ashkenazi S. Should complete blood count be part of the evaluation of febrile infants aged =2 months- *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1380–1384.
23. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr*. 1988;112(3):355–360.
24. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr*. 2009;76(6):599–604.
25. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr*. 1985;107(6):855–860.
26. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010;125(2):228–233.
27. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(2):167–194.
28. Tighe M, Roe MF. Does a teething child need serious illness excluding — *Arch Dis Child*. 2007;92(3):266–268.
29. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D; European Research Network on Recognising Serious Infection Investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375(9717):834–845.
30. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM; Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report—diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128(3):e749–e770.
31. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 1999;104(5):e54.
32. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–308.
33. Melendez E, Harper MB. Risk of serious bacterial infection in isolated and unsuspected neutropenia. *Acad Emerg Med*. 2010;17(2):163–167.

34. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3082.
35. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less. October 27, 2010. <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/default.htm>. Accessed May 30, 2012.
36. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(4):1087–1115vii.
37. Banks JB, Sullo EJ, Carter L. Clinical inquiries. What is the best way to evaluate and manage diarrhea in the febrile infant? *J Fam Pract*. 2004;53(12):996–999.
38. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–677.
39. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr*. 2005;94(2):155–158.
40. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):501–505.
41. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2010;28(6):647–653.
42. Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capape S, Gomez B, Eguireun A. Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med*. 2010;17(3):167–169.
43. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. 2008;37(10):673–679.
44. Bonsu BK, Harper MB. A low peripheral blood white blood cell count in infants younger than 90 days increases the odds of acute bacterial meningitis relative to bacteremia. *Acad Emerg Med*. 2004;11(12):1297–1301.
45. Bonsu BK, Chb M, Harper MB. Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med*. 2003;42(2):216–225.
46. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42(4):530–545.
47. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Fever without source-child <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FeverWithoutSourceChild.pdf>. Accessed October 12, 2012.
48. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0–3 months). Evidence report/technology assessments, no. 205. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
49. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289(2):203–209.
50. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res*. 2009;83(3):207–213.
51. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230–238.
52. Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sanchez-Etxaniz J, Fernandez-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1153–1157.
53. Krief WI, Levine DA, Platt SL, et al.; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):30–39.
54. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al.; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1728–1734.
55. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006452.
56. Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Benito J, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):1026–1028.
57. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants aged 90 days or younger: the traditional combination of ampicillin and gentamicin is still appropriate. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(6–7):489–494.

Temperature measurement in paediatrics

1. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268:1578–80.
2. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr* 1993;32:142–6.
3. Teach SJ, Fleisher GR. Duration of fever and its relationship to bacteremia in febrile outpatients three to 36 months old. The Occult Bacteremia Study Group. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:317–9.
4. Grossman M. Management of the febrile patient. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:730–4.
5. McCarthy PL. The Evaluation and Management of Febrile Children. New York : Appleton-Century-Crofts, 1988.
6. Soman M. Diagnostic workup of febrile children under 24 months of age: A clinical review. *West J Med* 1982;137:1–12.
7. Baskin MN . The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann* 1993;22:462–6.
8. Brik R, Hamissah R, Shehada N, et al. Evaluation of febrile infants under 3 months of age: Is routine lumbar puncture warranted? *Isr J Med Sci* 1997;33:93–7.
9. Kleiman MB . The complaint of persistent fever. Recognition and management of pseudo fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:201–8.
10. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child* 1972;124:544–50.
11. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in Children: Review of 100 Cases. *Pediatrics* 1975;55:468–73.
12. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS, Fleisher GR. Clinical and cost effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics* 1992;89:1135–44.

13. McCarthy PL. Fever. *Pediatr Rev* 1998;19:401–7.
14. Brown PJ, Christmas BF, Ford RP. Taking an infant's temperature: Axillary or rectal thermometer? *N Z Med J* 1992;105:309–11.
15. Romano MJ, Fortenberry JD, Autrey E, et al. Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:1181–5.
16. Chamberlain JM, Terndrup TE, Alexander DT, et al. Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer. *Ann Emerg Med* 1995;25:15–20.
17. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 1998;133:553–6.
18. Erickson RS, Woo TM. Accuracy of infrared thermometry and traditional temperature methods in young children. *Heart Lung* 1994;23:181–95.
19. Blainey CG. Site selection in taking body temperature. *Am J Nurs* 1974;74:1859–61. *Am J Nurs* 1974;74:1859–61.
20. Kenney RD, Fortenberry JD, Surratt SS, Ribbeck BM, Thomas WJ. Evaluation of an infrared tympanic membrane thermometer in pediatric patients. *Pediatrics* 1990;85:854–8.
21. Jaffe DM. What's hot and what's not: The gold standard for thermometry in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1995;25:97–9.
22. Kresch MJ. Axillary temperature as a screening test for fever in children. *J Paediatr* 1984;104:596–9.
23. Morley C, Hewson P, Thornton A, Cole T. Axillary and rectal temperature measurements in infants. *Arch Dis Child* 1992;67(1):122–5.
24. Press S, Quinn B. The pacifier thermometer: Comparison of supralingual with rectal temperatures in infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:551–4.
25. Benzinger M, Benzinger T. Tympanic clinical temperature. In: Thomas HP, Murray TP, Shepard RL, eds. *Fifth Symposium on Temperature*. Washington: American Institute of Physics, Instrument Society of America, National Bureau of Standards 1972:2089–2102.
26. Terndrup T, Crofton D, Mortelliti A, Kelley R, Rajk J. Estimation of contact tympanic membrane temperature with a noncontact infrared thermometer. *Ann Emerg Med* 1997;30:171–5.
27. Childs C, Harrison R, Hodkinson C. Tympanic membrane temperature as a measure of core temperature. *Arch Dis Child* 1999;80:262–6.
28. Smith J. Are electronic thermometry techniques suitable alternatives to traditional mercury in glass thermometry techniques in the paediatric setting? *Journal of Advanced Nursing* 1998;28(5):1030–9.
29. Romanovsky A, Quint P, Benikova Y, Kiesow L. A difference of 5 degrees C between ear and rectal temperatures in a febrile patient. *Am J Emerg Med* 1998;125:83–5.
30. Petersen-Smith A, Barber N, Coody D, West M, Yetman R. Comparison of aural infrared with traditional rectal temperatures in children from birth to age three years. *J Pediatr* 1994;125:83–5.
31. Petersen M, Hauge H. Can training improve the results with infrared tympanic thermometers? *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1066–70.
32. Modell J, Katholi C, Kumaramangalam S, Hudson E, Graham D. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J* 1998;91:649–54.
33. Silverman B, Daley W, Rubin J. The use of infrared ear thermometers in pediatric and family practice offices. *Public Health Rep* 1998;113:268–7.
34. Benzinger M. Tympanic thermometry in surgery and anaesthesia. *JAMA* 1969;209:1207–11.
35. Craig J, Lancaster G, Taylor S, Williamson P, Smyth R. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *The Lancet* 2002;360(9333):603.
36. Greenes D, Fleisher G. Accuracy of a Noninvasive Temporal Artery Thermometer for Use in Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:376.
37. Schuh S, Komar L, Stephens D, Chu L, Read S, Allen U. Comparison of the temporal artery and rectal thermometry in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(11):736–41.
38. Siberry GK, Diener-West M, Schappell E, Karron RA. Comparison of temple temperatures with rectal temperatures in children under two years of age. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(6):405–14.
39. Hoffman RJ, Etwaru K, Dreisinger N, Khokhar A, Husk G. Comparison of temporal artery thermometry and rectal thermometry in febrile pediatric emergency department patients. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(3):301–4.
40. Teller J, Ragazzi M, Simonetti GD, Lava SA. Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatr* 2014;103(2):e80–3.
41. Callanan D. Detecting fever in young infants: reliability of perceived, pacifier, and temporal artery temperatures in infants younger than 3 months of age. *Pediatr Emerg Care* 2003;19(4):240–3.
42. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.
43. Takayama,JI, TengW, Uyemoto J, Newman TB, Pantell RH. Body temperature of newborns: What is normal? *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39(9):503–10.
44. Reynolds M, Bonham L, Gueck M, et al. Are temporal artery temperatures accurate enough to replace rectal temperature measurement in pediatric ED patients? *J Emerg Nurs* 2014;40(1):46–50.

The Febrile Child: Diagnosis and Treatment

1. Fink W, Haidinger G. Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. *Z Allg Med.* 2007:102–108.
2. Enarson MC, Ali S, Vandermeer B, Wright RB, Klassen TP, Spiers JA. Beliefs and expectations of Canadian parents who bring febrile children for medical care. *Pediatrics.* 2012;130:e905-e912. [PubMed]
3. Ward M. Pathophysiology and management of fever in infants and children. www.uptodate.com. 2013 Last accessed 8 September 2013.
4. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301:1207–1228. [PubMed]
5. El-Radhi AS. *Clinical Manual of Fever in Children*. Heidelberg: Springer; 2009. Measurement of body temperature; pp. 63–79.
6. El-Radhi AS. *Clinical manual of fever in children*. Heidelberg: Springer; 2009. Is fever beneficial? pp. 211–222.
7. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA.* 1992;268:1578–1580. [PubMed]
8. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Oxford: Saunders; 2011. Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition.*
9. Roos R, Bartmann P, Franz A, Knuf M, Handrick W. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart: Thieme; 2009. Neonatale bakterielle Infektionen (5th completely revised edition) pp. 684–694.

10. El-Radhi AS, Carroll J, Klein N. 1st edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. Clinical manual of fever in children.
11. Kallinich T. Fieber unklarer Genese. AWMF-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-053l_S1_Fieber_unklarer_Ursache_2013-01.pdf 2013. Last accessed 8 September 2013.
12. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59:354—357. [PubMed]
13. Richardson M, Lakhanpaul M. Guideline Development Group, the Technical Team: Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;334:1163—1164. [PMC free article] [PubMed]
14. Chiappini E, Venturini E, Principi N, et al. Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clin Ther*. 2012;34:1648-1653e3. [PubMed]
15. van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mount D. European Research Network on Recognising Serious Infection i: Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375:834—845. [PubMed]
16. Huppertz HI. Fieber ohne Fokus [Fever without focus] *Monatsschr Kinderheilkd*. 2013;161:204—210.
17. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16:13—16. [PubMed]
18. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:426—435. [PubMed]
19. Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:e973-e985. [PubMed]
20. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005—2008. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30:937—941. [PMC free article] [PubMed]
21. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817—826. [PMC free article] [PubMed]
22. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27:302—308. [PubMed]
23. Smitherman HF, Marias CG. Evaluation and management of fever in the neonate and young infant (less than three months of age) www.uptodate.com. 2013 Last accessed 8 September 2013.
24. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr*. 2011;7:5—10. [PubMed]
25. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580—587. [PubMed]
26. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, web-based survey. *Clin Ther*. 2012;34:250—256. [PubMed]
27. Kowalzik FZ, Zepp F. Das fiebernde Kind. Grundlagen der Behandlung. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2013;161:196—203.
28. El-Radhi AS. Clinical manual of fever in children. Heidelberg: Springer; 2009. Management of fever; pp. 223—250.
29. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126:e1430-e1444. [PubMed]
30. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136:1316—1323. [PubMed]
31. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44:489—506. [PubMed]
32. Berezin SH, Bostwick HE, Halata MS, Feerick J, Newman LJ, Medow MS. Gastrointestinal bleeding in children following ingestion of low-dose ibuprofen. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;44:506—508. [PubMed]
33. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr*. 2013;162:1153—1159. [PubMed]
34. van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342 [PubMed]
35. Thompson M, van den Bruel A, Verbakel J, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technology Assessment*. 2012;16:1—100. [PMC free article] [PubMed]
- e1. Poirier MP, Collins EP, McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clinical Pediatrics*. 2010;49:530—534. [PubMed]
- e2. Reckert T. Beratung zum Umgang mit Fieber und Abbau der Fieberangst. *Zeitschrift Kinder- und Jugendarzt*. 2011/2012:695—697. 12/11 + 1/12.
- e3. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002;360:603—609. [PubMed]
- e4. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000;320:1174—1178. [PMC free article] [PubMed]
- e5. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. *DARE Review*. 1994;4:1—124.
- e6. Chiappini E, Principi N, Longhi R, et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clinical therapeutics*. 2009;31:1826—1843. [PubMed]
- e7. Trautner BW, Caviness AC, Gerlach GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher) *Pediatrics*. 2006;118:34—40. [PMC free article] [PubMed]
- e8. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130:815—822. [PubMed]
- e9. Krishna NK, Cunnion KM. Role of molecular diagnostics in the management of infectious disease emergencies. *The Medical Clinics of North America*. 2012;96:1067—1078. [PubMed]
- e10. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28:647—653. [PubMed]

- e11. Lehmann LE, Herpichboehm B, Kost GJ, Kollef MH, Stuber F. Cost and mortality prediction using polymerase chain reaction pathogen detection in sepsis: evidence from three observational trials. *Critical Care*. 2010;14 [PMC free article] [PubMed]
- e12. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1999;153:508—511. [PubMed]
- e13. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1—28 days of age: can the threshold be lowered? *Clinical Pediatrics*. 2000;39:81—88. [PubMed]
- e14. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108:311—316. [PubMed]
- e15. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatrica*. 2012;101:271—277. [PubMed]
- e16. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H influenzae type b combination vaccines in Germany. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23:944—950. [PubMed]
- e17. van der Linden M, Weiss S, Falkenhurst G, Siedler A, Imohl M, von Kries R. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine*. 2012;30:5880—5885. [PubMed]
- e18. Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatrica*. 2006;95:463—466. [PubMed]
- e19. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38:146—150. [PubMed]
- e20. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2004;158:521—526. [PubMed]
- e21. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23:2205—2211. [PubMed]
- e22. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25:2207—2222. [PubMed]
- e23. Meremikwu M, Oyo-lta A. Physical methods for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003 CD004264. [PubMed]
- e24. Meremikwu M, Oyo-lta A. Paracetamol for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic reviews*. 2002 CD003676. [PubMed]

Treatment of pediatric fever

- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):521—6.
- Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. Erratum in: *BMJ* 2009;339:b3295.
- Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis*. 2000;31(Suppl 5):S185—9.
- Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281—6.
- Caring for kids [website] Fever and temperature taking. Ottawa, ON: Canadian Paediatric Society; 2009. Available from: www.cps.ca/caringforkids/when-sick/Fever.htm. Accessed 2010 Jun 21.
- Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther*. 2007;29(12):2716—23.
- Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2207—22.
- Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*. 1999;104(4):e39.
- Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995;273(12):929—33.
- O'Neill-Murphy K, Liebman M, Barnsteiner JH. Fever education: does it reduce parent fever anxiety? *Pediatr Emerg Care*. 2001;17(1):47—51.
- Nicolson D, Knapp P, Raynor DK, Spoor P. Written information about individual medicines for consumers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD002104.
- Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b2885.

Правила подачи и оформления статей

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

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

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

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

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

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

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

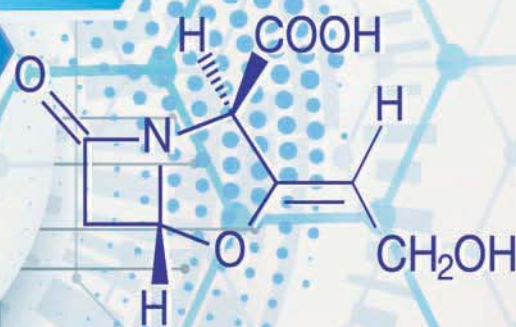
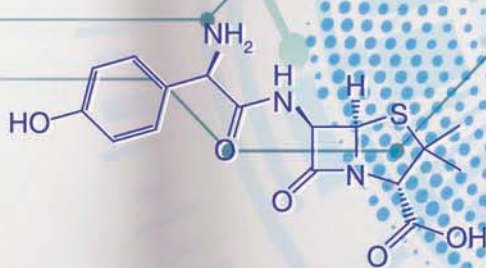
Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения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

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

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

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

Редколлегия



АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНИЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомієліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксицил-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми важкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомієліт; внутрішньоочеревні інфекції; інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; яловичі шляхи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних

агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стієнса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустулоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.
1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксицил-К 1000 та Амоксицил-К 625.
2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксицил-К, Амоксицил-К 625 та Амоксицил-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів).
Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціїх для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксицил-К 1000; Амоксицил-К 625; Амоксицил-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. РП: № UA/10656/01/01 необмежений з 12.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.12.18.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

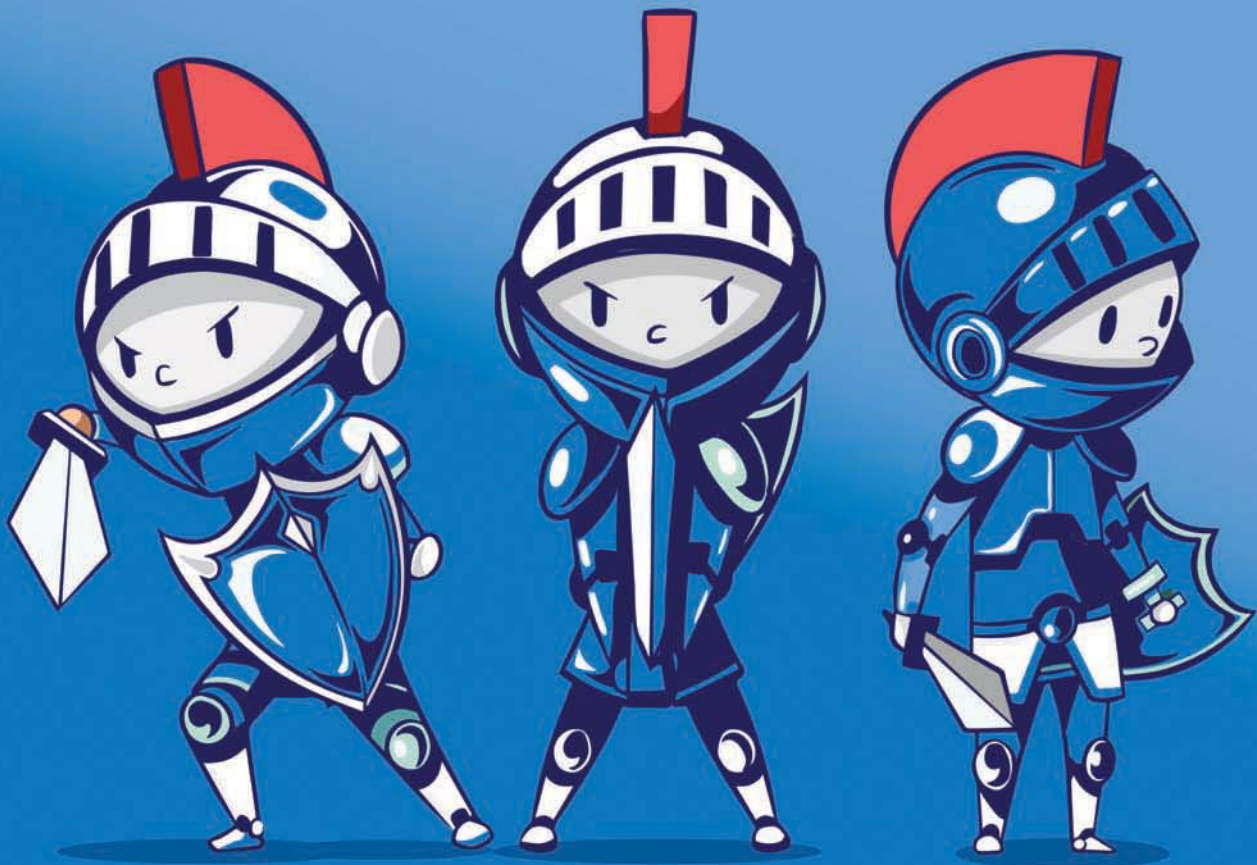
Ближче до людей
 ARTERIUM


ALKALOID
SKOPJE

СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

Атака на бактерії, захист від інфекцій!



СОРЦЕФ®

Гранули для оральної суспензії, 100 мг/5 мл

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Діюча речовина. Цефіксим (cefixime);

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування бета-лактаміні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТС J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
- інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів (у тому числі запалення середнього вуха, синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, уретрит, пієлонефрит);

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі значно не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності - до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг звичайна доза становить 8 мг/кг на добу, одноразово, або 4 мг/кг кожні 12 годин залежно від тяжкості інфекції.

Побічні реакції. Непосирені діарея і зміни вилорожнень, біль у животі, диспепсія, метеоризм, нудота і блювання та інші.

Умови зберігання. Гранули зберігати при температурі не вище 25 °С. Приготовану суспензію зберігати 14 днів при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

РП. UA/11157/01/01 видане МОЗ України 21.09.2015 терміном на 5 років.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медиків та фармацевтично-практиків.

