

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

4(108)/2020

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2020

29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



VIII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International Dental Forum

VI Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори:

PREMIER EXPO

In partnership with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDEXPERT

СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

ХЬЮМЕР

Флікс^{Flix}

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО!



ВІД 1 МІСЯЦЯ

- ↑ • Очищення слизової оболонки носа від алергенів
- Посилення мукоциліарного кліренсу
- Покращення сприйняття інтраназальних лікарських засобів
- ↓ • Зменшення тривалості контакту з алергенами
- Зниження сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоження
- Зменшення потреби в антигістамінних препаратах та ендоназальних кортикостероїдах

ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЕФЕКТ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ



ВІД 2 РОКІВ

- < 12 ДІТЬЯМ ВІД 2 ДО 11 РОКІВ
 - Терапевтична доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)
- > 12 ДОРΟΣЛИМ І ДІТЬЯМ ВІД 12 РОКІВ
 - Початкова доза: по 2 впорскування в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 200 мкг/добу)
 - Підтримуюча доза: по 1 впорскуванню в кожную ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

* «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 рр.
 Реклама медичних виробів. «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 050 Гіпертонічний». Декларація відповідності МНН050/01/UA, МНН150/01/UA. Виробник: «Лабораторія УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. - DMUA.Ншт.19.09.03
 Інформація про лікарський засіб - Флікс - спреї назальні, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) - **Склад:** діюча речовина: мометазону фураат; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фураату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фураату; **допоміжні речовини.** Лікарська форма. Спреї назальні, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. **Кортикостероїди.** Код АТХ R01A D09. **Побічні реакції.** Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. **Термін придатності.** Для флаконів місткістю 9 г – 2 роки, для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина. **Заявник.** Дельта Медікел Промоушз АГ, Швейцарія. Р.П. М03 України: UA/13463/01/01. Наказ М03 №1438 від 24.06.2019.
 Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування або в листках-вкладишах. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торговельні знаки «Дельта Медікел Промоушз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.FLIX.20.02.01.

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

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
D.O. BAKHTIYAROVA

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol No.4 from 20.05.2020

Passed for printing 21.06.2020

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.22.06/01 from 22.06.2020
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2020

© Bakhtiyarova D.O., 2020

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

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

Kyiv 2020

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 20.05.2020, протокол №4

Підписано до друку 21.06.2020

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 22.06/01 від 22.06.2020
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-принт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

© Національна медична академія післядипломної освіти, 2020

© Бахтіярова Д.О., 2020

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

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

Київ 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

4(107)/2020

ЗМІСТ

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА

Марушко Р.В.

Стандарти еквівалентності між системами акредитації безперервного професійного розвитку

ПОДІЇ

Експертний круглий стіл «Вакцинація дітей груп ризику проти пневмококової інфекції», м. Київ, (25.01.2020 року) з результатами остаточного обговорення від 29.04.2020 року. Резолюція

COVID-19

Охотнікова О.М., Іванова Т.П., Ошлянська О.А., Поночевна О.В., Усова О.І., Шарикадзе О.В., Яковлева Н.Ю., Ткачова Т.М., Грищенко О.М., Зарудня О.Ф., Мостовенко Р.В., Погодаєва Н.Б.

Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Багацька Н.В., Невідова В.Є.

Щодо ролі спадкових та середовищних чинників ризику у формуванні остеоартрозу в підлітків

Порохня Н.Г.

Прогнозування розвитку недостатності мітрального клапана у дітей з інфекційним і ревматичним ендокардитами

Воробйова Н.В., Усачова О.В., Матвєєва Т.Б.

Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області

CONTENT

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

7

Marushko R.V.

Standards of substantive equivalence between accreditation systems for continuous professional development

EVENTS

Expert round table «Vaccination against Pneumococcal Infection of Children at Risk», Kyiv, (25.01.2020) with the results of the final discussion on 29.04.2020. Resolution

COVID-19

18

Okhotnikova O.M., Ivanova T.P., Oshlyanskaya O.A., Ponochevnaya O.V., Usova O.I., Sharikadze O.V., Yakovleva N.Yu., Tkacheva T.M., Grishchenko O.M., Zarudnaya O.F., Mostovenko R.V., Pogodaeva N.L.

Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases

ORIGINAL ARTICLES

33

Bagatska N.V., Nefidova V.E.

On the role of hereditary and environmental risk factors in the formation of osteoarthritis in adolescents

38

Porokhnia N.G.

Prediction of development of mitral valve insufficiency in children with infectious rheumatic endocarditis

45

Vorobiova N.V., Usacheva O.V., Matveeva T.B.

Modern clinical and laboratory features of the course of rotavirus infection in young children in Zaporozhye region

ФлавоВір®

ПРОТИВІРУСНИЙ ЗАСІБ

Для лікування
і профілактики
ГРВІ та грипу



ФлавоВір® – іМУНОФЛАЗІД® О Н О В Л Е Н И Й

- Пригнічує віруси ГРВІ та грипу¹
- Зменшує інтоксикацію^{2,3}

- Прискорює одужання^{2,3}
- Зручне застосування лише двічі на добу

1. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазида, 2010 г. 2. Знаменская Т.К., Воробьева О.В. Современные аспекты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей // Современная педиатрия 6(86)/2017. 3. Токарчук Н.І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Н.І. Токарчук, Л.С. Старинець // Современная педиатрия 1/2012.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, сиропу ФЛАВОВІР® (витяг)

(Ресстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA5510/01/01 (наказ МОЗ від 15.09.2016 року №973 зі змінами), дійсне до 15.09.2021 року)

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Шучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропілленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфат (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Показання.** Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Діти.** ФлавоВір® застосовувати дітям від народження. **Побічні реакції.** Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, гіперемію шкіри. З боку **травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастроудоденітом можливе загострення гастроудоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небезпечних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей, розміщена у спеціалізованих виданнях, а також розповсюджена на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах, круглих столах та інших заходах з медичної тематики. Відпускається без рецепта. РС. № UA/5510/01/01 (наказ МОЗ від 15.09.2016 року №973 зі змінами), дійсне до 15.09.2021 року.



Від народження

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»
04210, Україна, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1
Тел/факс: (044) 594-05-96
office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Виробник. ТОВ «НВК «Екофарм».
Місцезнаходження виробника та адреса виробничих потужностей.
Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.



Ошлянська О.А., Арцимович А.Г.
Особливості стану серцево-судинної системи у хворих на ювенільні ідіопатичні артрити

Ковальчук Т.А.

Особливості профілю вітаміну В₆ у дітей та підлітків із вазовагальними синкопе

Безруков Л.О., Власова О.В., Трекуш Є.З.
Математична модель сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях різної екологічної обстановки

ОГЛЯДИ

Охотнікова О.М., Поночевна О.В.

ГРВІ влітку: різноманітні та небезпечні

Горобець А.О., Березенко В.С., Левадна Л.О.
Особливості нутритивного статусу, його оцінки та нутритивної підтримки при хронічних захворюваннях печінки в дітей

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Рейтмаєр М.Й., Волосянко А.Б.,
Синоверська О.Б., Іванишин Л.Я.,
Алексєєва Ю.І.

Дебют і перебіг рідкісного ювенільного дерматоміозиту. Частина I: клінічний випадок

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

Вітряна віспа і стрептококова інфекція: клінічний приклад поєднаного перебігу вітряної віспи і скарлатини

53 Oshlianska O.A., Artsymovych A.G.
Peculiarities of the state of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis

61 Kovalchuk T.A.

Features of vitamin B₆ profile in children and adolescents with vasovagal syncope

67 Besrukov L.O., Vlasova O.V., Trekush E.Z.
Mathematical model of sepsis of newborn, whose parents lived in places of different environmental situation

REVIEWS

73 Okhotnikova O.M., Ponochevna O.V.
Acute respiratory viral infections in summer: various and dangerous

81 Horobets A.O., Berezenko V.S., Levadna L.O.
Nutritive status peculiarities, assessment and correction in chronic liver diseases in children

CLINICAL CASE

93 Raitmeyer M.Y., Volosyanko A.B.,
Synoverska O.B., Ivanyshyn L.Ya.,
Alekseieva Y.I.
Debut and course rare of juvenile dermatomyositis. Part I: clinical case

99 Usachova O.V., Silina E.A., Pakholchuk T.M.,
Konakova O.V., Dralova O.A.
Chickenpox and streptococcal infection: a clinical example of the combined course of chickenpox and scarlet fever

УВАГА!

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

УДК 614.254+658.562+159.922

Р.В. Марушко

Стандарти істотної еквівалентності між системами акредитації безперервного професійного розвитку

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 7-13. doi 10.15574/SP.2020.108.7

For citation: Marushko RV. (2020). Standards of substantive equivalence between accreditation systems for continuous professional development. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 7-13. doi 10.15574/SP.2020.108.7.

Висвітлено повідомлення про створення міжнародних стандартів акредитації безперервної медичної освіти / безперервного професійного розвитку (БМО/БПР) медичних працівників. Ініціатором є Міжнародна академія акредитації БПР, а запропоновані стандарти розроблені у співпраці з міжнародними організаціями, які займаються питаннями акредитації в різних країнах.

Мета — встановити сфери та критерії істотної еквівалентності для визнання в системах акредитації БПР та між ними. Таке визнання покликане допомогти міжнародним акредитаційним організаціям під час розробки акредитаційних вимог до освіти лікарів та інших категорій медичних працівників, а також визначити лідерів, які б взяли участь у створенні нових та розбудові існуючих систем акредитації БПР шляхом надання орієнтирів основних складових в їхніх системах акредитації.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: акредитація, безперервний професійний розвиток, освітня діяльність, лікарі.

Standards of substantive equivalence between accreditation systems for continuous professional development

R.V. Marushko

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

The article highlights the report on the implementation of international standards for accreditation of continuing medical education/continuing professional development (CME/CPD) of health professionals. The initiator is the International Academy of Accreditation for CPD, and the proposed standards have been developed in collaboration with international organizations dealing with accreditation in various countries.

Purpose — to establish areas and criteria of substantive equivalence for recognition in and between CPD accreditation systems. This recognition is intended to assist international accreditation organizations in developing accreditation requirements for the education of physicians and other categories of health professionals, and in identifying leaders involved in creating new and re-building existing CPD accreditation systems by providing guidance on the key components used in their accreditation systems.

No conflict of interest were declared by the author.

Key words: accreditation, continuous professional development, educational activity, doctors

Стандарты существенной эквивалентности между системами аккредитации непрерывного профессионального развития

Р.В. Марушко

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

Представлено сообщение о создании международных стандартов аккредитации непрерывного медицинского образования/непрерывного профессионального развития (НМО/НПР) медицинских работников. Инициатором является Международная академия аккредитации НПР, а предложенные стандарты разработаны в сотрудничестве с международными организациями, которые занимаются вопросами аккредитации в разных странах.

Цель — определить сферы и критерии существенной эквивалентности для признания в системах аккредитации НПР и между ними. Такое признание призвано помочь международным аккредитационным организациям при разработке аккредитационных требований к образованию врачей и другим категориям медицинских работников, а также определить лидеров, которые бы участвовали в создании новых и развитии существующих систем аккредитации НПР путем предоставления ориентиров основных составляющих в их системах аккредитации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: аккредитация, непрерывное профессиональное развитие, образовательная деятельность, врачи.

Вступ

Існуючі світові системи акредитації в рамках безперервного професійного розвитку (БПР) постійно сприяють вдосконаленню компетентності та ефективності роботи медичних працівників та в організаціях, в яких вони надають медичну допомогу пацієнтам [3,8,9].

Клініцисти найкраще навчаються, якщо можуть обирати з великого різноманіття освітньої діяльності та форматів те, що є актуальним і відповідає їхнім потребам [1,5,7].

Оскільки вибір та різноманітність є ключовими для задоволення освітніх потреб лікарів, відомі міжнародні організації, які займаються питаннями акредитації БПР, постійно докладають цілеспрямованих, узгоджених зусиль

для визначення принципів, що можуть бути основою для створення та впровадження істотної, або суттєвої, еквівалентності між системами акредитації БПР. Істотна еквівалентність призначена для підтримки мобільності лікарів, дає їм змогу отримати доступ до акредитованих навчальних занять, що визнаються різними системами акредитації БПР таким чином, щоб максимально підвищити значення цих систем акредитації і мінімізувати при цьому тягар дотримання їхніх вимог [4].

Міжнародна академія акредитації БПР розробила загальний набір міжнародних стандартів для керівництва акредитацією безперервної медичної освіти / безперервного професійного розвитку (БМО/БПР) медичних спеціалістів

для поширення у всьому світі. Ці стандарти будуть також використовуватися для визначення істотної еквівалентності між акредитаційними організаціями.

Істотна еквівалентність між акредитаційними організаціями дає змогу зацікавленим сторонам — національним органам виконавчої влади, акредитаційним, а також організаціям, які проводять атестацію / сертифікацію, провайдерам БМО/БПР і, найголовніше, лікарям та їхнім пацієнтам — знати, що акредитована освіта, спрямована на удосконалення та поліпшення надання медичної допомоги та забезпечення безпеки пацієнтів, відповідає одному і тому самому рівню, є незалежною, науково-обґрунтованою, актуальною, якісно розробленою, а також оцінює результати освітніх заходів [6]. Додатковою перевагою є можливість укладання угод про визнання кредитів в юрисдикціях, що використовують кредити як винагороду за участь у БМО/БПР.

Передісторія створення стандартів

Міжнародна академія акредитації БПР провела значну підготовку, починаючи з розробки початкового набору стандартів [2] та аналізу літератури, що висвітлює найефективніші системи акредитації БПР, а також використала оригінальний набір стандартів еквівалентності, розроблений Акредитаційною радою з питань безперервної медичної освіти (США) і Королівським коледжем лікарів та хірургів Канади. Ці стандарти еквівалентності використовуються вже понад 20 років як механізм експертної оцінки між акредитаційними органами, а також укладання угод про взаємодію між акредитаційною і кредитною системами.

Наступним кроком було проведення електронного опитування з використанням модифікований процесу Delphi [2] великих груп акредитаційних органів та регулюючих організацій, як членів, так і не членів Міжнародної академії акредитації БПР. У ході опитування учасникам запропонували вказати свій рівень згоди із запропонованими стандартами, що складаються з шести доменів і стандартів для кожного з доменів, а також доповнити або модифікувати будь-які відсутні домени і/або стандарти.

Результати опитування представлені на Кельнській конференції в Берліні 16 травня 2019 року і на конференції Кельнського консенсусу в Кельні, Німеччина, 13–14 вересня 2019 року. Використовуючи відгуки, отримані на Берлінській нараді і Кельнській конфе-

ренції, робоча група Міжнародної академії акредитації БПР розробила другий варіант стандартів, представлений на Європейському форумі безперервної медичної освіти в Манчестері, Англія, 6–8 листопада 2019 року.

Останнім етапом стало схвалення останнього (третього) варіанту стандартів основної еквівалентності представниками органів, які акредитують, і регулюючих організацій, керівники яких є членами Міжнародної академії акредитації БПР. Крім того, важливо було визначити, як найкраще розповсюдити та впровадити стандарти серед акредитаційних регулюючих організацій повсюдно. Конференція Кельнського консенсусу, 10–11 вересня 2020 року в Чикаго, штат Іллінойс, присвячена саме питанням впровадження стандартів.

У результаті проведеної роботи Міжнародна академія акредитації БПР запропонувала шість доменів стандартів для визначення і визнання основної еквівалентності органами, які акредитують БМО/БПР:

Домен 1: Права і обов'язки органу, який акредитує

Цей домен визначає організації, які мають право розробляти і впроваджувати системи акредитації БПР, і стандарти, що описують адміністративну роль і обов'язки органу, який акредитує.

Домен 2: Незалежність та прозорість акредитованого навчання

Цей домен фокусується на вимогах, спрямованих на забезпечення того, щоб освітня діяльність розроблялася і здійснювалася незалежно від впливу комерційних інтересів, що визначаються як будь-яка організація, яка виробляє, продає, перепродує або розповсюджує медичні товари або послуги, що споживаються пацієнтами або використовуються ними.

Домен 3: Оцінка потреб при плануванні акредитованої освіти

Цей домен розглядає різні джерела даних для визначення освітніх потреб окремих лікарів і медичних колективів.

Домен 4: Валідність контенту в акредитованому навчанні

Цей домен фокусується на процесах розробки контенту для акредитованої освіти, який відображає останні досягнення в галузі наукових даних і технологічних досягнень для постійного підвищення якості та безпеки медичної допомоги пацієнтам.

Домен 5: Якість освітнього проектування в акредитованій освіті

Цей домен розглядає ефективність розробки освітніх форматів відповідно до виявлених потреб передбачуваної цільової аудиторії.

Домен 6: Результати акредитованої освіти

Ця область фокусується на оцінці ефективності та освітнього впливу акредитованої освіти на знання, компетентність або ефективність роботи лікарів і/або стан здоров'я пацієнтів.

Стандарти суттєвої еквівалентності між системами акредитації БПР

Домен 1: Права і обов'язки органу, який акредитує

Основною метою БПР є сприяння постійному підвищенню компетентності та ефективності роботи лікарів у забезпеченні зразкового медичного обслуговування пацієнтів. Системи акредитації призначені для обслуговування лікарів і медичних колективів, акредитована освіта відповідає встановленим стандартам акредитації.

З огляду на важливість акредитації для поліпшення медичного обслуговування пацієнтів фармацевтична або приладобудівна промисловість або інші комерційні інтереси не мають права бути органами, які акредитують.

Право організації функціонувати як орган, який акредитує, і стандарти, що визначають його роль і обов'язки, перераховані нижче:

Стандарти

1.1. Орган, який акредитує, має бути:

- I) юридичною особою;
- II) керуватися медичною професією наразі або в перспективі;
- III) підзвітним громадськості за допомогою прозорої звітності про управління, акредитаційні рішення і фінансування на регулярній основі.

1.2. Орган, який акредитує, не має бути:

- I) комерційним інтересом або будь-яким підприємством, яке перебуває під прямим або непрямим контролем комерційного інтересу, що визначається як будь-яка організація, яка виробляє, продає, перепродує або розповсюджує медичні товари або послуги, що споживаються пацієнтом або використовуються ним;
- II) під прямим або непрямим контролем або впливом професійної лобістської організації, наукового товариства / асоціації, акредитованого провайдера, організатора акредитованої освіти щодо управління, фінансів, правил і процедур процесу акредитації, якщо тільки не створені відповідні захисні заходи для забезпечення відсутності впливу або упередженості як результат цих ролей;

III) контрольованим виключно окремими особами як зацікавленими сторонами для особистої вигоди.

1.3. Орган, який акредитує, повинен:

- I) визначати, які організації мають право подавати заявку на акредитацію;
- II) визначати та інформувати про справедливий і прозорий процес акредитації, який включає експертну оцінку з боку медичних працівників та належні процесуальні гарантії, включаючи процес подання скарг і процес перегляду та апеляції;
- III) вимагати від організацій, що претендують на акредитацію або повторну акредитацію, надання як опису відповідності, так і демонстрації відповідності, тобто результатів діяльності на практиці;
- IV) проводити регулярний аудит або перевірки акредитованих провайдерів БМО та їх акредитованої освітньої діяльності;
- V) взаємодіяти з акредитованими провайдерами БМО і організаторами акредитованої освіти для поліпшення їх обізнаності щодо вимог акредитації та розвитку високоякісної незалежної освіти для лікарів;

VI) вимагати від акредитованих провайдерів БМО або організаторів акредитованої освіти поліпшення напрямків, визнаних як невідповідні вимогам акредитації;

VII) забезпечувати, щоб рішення про акредитацію, а також супровідна документація велися органом, який акредитує, відповідно до чинного національного законодавства або професійних ліцензійних вимог;

VIII) забезпечувати, щоб акредитовані провайдери БМО або організатори акредитованої освіти зберігали записи, пов'язані з дотриманням вимог акредитації, а також завершенням навчання протягом періоду, визначеного органом, який акредитує.

Домен 2: Незалежність та прозорість акредитованого навчання

Оскільки в медичній професії та поза нею існує багато конкуруючих інтересів, що перешкоджають раціональному і заснованому на фактичних даних прийняттю рішень в охороні здоров'я, необхідно докласти всіх зусиль для забезпечення незалежності та прозорості акредитованої освіти.

Орган, який акредитує, відіграє вирішальну роль у встановленні стандартів відповідності, що забороняють комерційним інтересам (суб'єктам, які виробляють, продають, перепродують або розповсюджують медичні товари або

послуги, що споживаються або використовуються пацієнтами) домагатися акредитації та проведення політики, яка забороняє контроль, вплив або участь у плануванні, реалізації та оцінці акредитованої освіти комерційних інтересів.

Якщо фінансування (комерційна підтримка) надається комерційними інтересами для компенсації витрат на акредитоване освіту, то це фінансування має здійснюватися прозоро і розкриватися учням.

Стандарти

2.1. Орган, який акредитує, має вимагати від акредитованих провайдерів БМО або організаторів акредитованого навчання виконання того, що:

I) комерційні інтереси не мають жодного впливу, контролю або участі в плануванні, розробці контенту, виборі освітніх методів, виборі того, хто може надати цей контент, виборі цільових аудиторій, презентації контенту або в будь-якому іншому аспекті надання або оцінки акредитованої освіти;

II) усі особи, які беруть участь у плануванні та розробці, презентації (в усній або письмовій формі) або оцінці акредитованого навчання, розкривають наявність або відсутність відповідних взаємозв'язків (конфліктів інтересів) з комерційними інтересами;

III) акредитований провайдер БМО активно мінімізує ризик того, що відповідні взаємозв'язки можуть впливати на зміст (упередженість) акредитованої освіти;

IV) учнів інформують про наявність або відсутність відповідних взаємозв'язків (конфліктів інтересів) ті, хто контролює контент (при плануванні та викладчі), змістовно та своєчасно без включення будь-якої реклами (corporate branding).

2.2. Орган, який акредитує, має вимагати від акредитованих провайдерів БМО або організаторів акредитованої освіти забезпечення нижчезазначених умов:

I) умови і способи оплати комерційної підтримки, що визначається як фінансова або натуральна підтримка з боку суб'єктів, які виробляють, продають, перепродають або розповсюджують медичні товари або послуги, що споживаються або використовуються пацієнтами, акредитованої освіти, мають відповідати національним правовим вимогам, зокрема податковому та антикорупційному законодавству, а також професійному законодавству;

II) якщо професійне законодавство забороняє комерційну підтримку, то вона не може використовуватися;

III) надання комерційної підтримки ніколи не може бути відносинами між окремими учнями і комерційним спонсором;

IV) якщо акредитований провайдер БМО або організатор акредитованої освіти погоджується на використання комерційної підтримки, акредитований провайдер БМО або організатор акредитованої освіти зберігає контроль за визначенням освітніх потреб, вибором професорсько-викладацького складу, вибором цільової аудиторії і всіма іншими аспектами при плануванні, реалізації освітнього контенту і оцінки результатів освітньої діяльності;

V) комерційна підтримка не використовується для оплати особистих витрат (таких як проїзд, проживання, гонорари або реєстраційні збори) окремих учнів;

VI) учні отримують інформацію до початку акредитованої освіти в разі комерційної підтримки, включаючи джерело комерційної підтримки;

VII) якщо дозволяються рекламна або торговельна діяльність, наприклад, виставки під час акредитованого навчання, то ці заходи мають проводитися окремо від місця акредитованої освіти, і від учнів ніколи не потрібно вимагати участі в такій діяльності.

2.3. Орган, який акредитує, має оцінювати дотримання акредитованими провайдерами БМО або організаторами акредитованої освіти вимог, викладених у стандартах 2.1 і 2.2.

Домен 3: Оцінка освітніх потреб при плануванні акредитованої освіти

Оцінка освітніх потреб є важливою складовою у плануванні, реалізації та оцінюванні акредитованої освіти. Органи, що акредитують, схвалюють оперативне і всебічне планування освітніх заходів, яке дозволяє виявити і задовольнити нагальні потреби учнів. Ці органи також розробляють вимоги, які забезпечують розвиток акредитованої освіти на основі аналізу потреб лікарів, пацієнтів і громад. Освітні потреби можуть бути визначені з різних джерел даних, у тому числі враховуються потреби, що пропонуються лікарями та медичними колективами, прогалини / недоліки в їхній практичній діяльності, оцінка стану здоров'я пацієнтів і населення. Акредитоване навчання, розроблене для задоволення цих потреб, може охоплювати широке коло компетенцій / здібностей, що стосуються професійної діяльності лікарів.

Стандарти

3.1. Орган, який акредитує, має вимагати від акредитованих провайдерів БМО або

організаторів акредитованої освіти забезпечення того, що виявлені потреби:

I) визначені на основі аналізу одного або декількох із таких джерел даних:

- а) заявлених потреб цільової аудиторії;
- б) стану здоров'я окремих пацієнтів, громад або населення;
- в) прогалин у знаннях лікарів;
- г) зміни / різниці в знаннях, компетентності чи працездатності/ефективності праці лікарів);
- г) зміни / різниці в системах догляду за пацієнтами;
- д) зміни / різниці працездатності/ефективності праці лікарів;

II) задокументовані;

III) використовуються для інформування навчального дизайну акредитованої освіти;

IV) використовуються тими, хто відповідає за розробку контенту;

V) використовуються для аналізу або оцінки акредитованої освіти.

3.2. Орган, який акредитує, має оцінювати дотримання акредитованими провайдерами БМО або організаторами акредитованої освіти вимог, викладених у стандарті 3.1.

Домен 4: Валідність контенту в акредитованому навчанні

Зміст, представлений в акредитованій освіті, має відображати останні досягнення в галузі медичної науки і технологічних досягнень, що стосуються практики медицини для постійного підвищення якості і безпеки надання медичної допомоги пацієнтам.

Стандарти

4.1. Орган, який акредитує, має вимагати, щоб акредитовані провайдери БМО або організатори акредитованої освіти забезпечували, що представлений зміст/контент:

I) є релевантним та відповідає виявленим освітнім потребам цільової аудиторії;

II) розглядає коло компетенцій, що стосуються медичної практики;

III) надає рекомендації, засновані на найвищому рівні наявних наукових доказів;

IV) збалансований шляхом інформування учнів про потенційні вигоди і ризики, особливо якщо зміст заснований тільки на експертній думці;

V) не знаходиться під впливом або контролем комерційних інтересів.

4.2. Орган, який акредитує, має оцінювати дотримання акредитованими провайдерами БМО або організаторами акредитованої освіти вимог, викладених у стандарті 4.1.

Домен 5: Якість освітнього проектування / планування в акредитованій освіті

Планування має вирішальне значення для реалізації ефективної освіти. За даними літератури, навчання дорослих тоді краще, коли освіта є мультимодальною (використання цифрових, мультимедійних технологій), епізодичною (заснованою на формуванні ініціативи учня) й інтерактивною. Адаптивна освіта (заснована на індивідуальних здібностях і потребах) забезпечує кращі результати і вдосконалення учнів. Освітній формат акредитованої освіти має відображати передбачувані результати. Наприклад, удосконалення практичних навичок із використанням тільки дидактичних лекцій менш ефективно за навчання, засноване на формуванні практичних навичок. Навчання на робочому місці має заохочуватися і підтримуватися органами, які акредитують.

Стандарти

5.1. Орган, який акредитує, має вимагати, щоб акредитовані провайдери БМО або організатори акредитованої освіти враховували при плануванні акредитованої освіти:

I) вирішення виявлених потреб;

II) використання освітніх форматів, які б сприяли ефективнішому навчанню і змінам у практичній діяльності;

III) надання нових знань, практичних навичок та компетенцій з метою реалізації на практиці;

IV) сприяння усвідомленому ставленню і задоволенню від навчання в освітньому середовищі.

5.2. Орган, який акредитує, має оцінювати дотримання акредитованими провайдерами БМО або організаторами акредитованої освіти вимог, викладених у стандарті 5.1.

Домен 6: Результати акредитованої освіти

Оцінка впливу або результати акредитованої освіти дають змогу акредитованому провайдеру БМО або організатору акредитованої освіти визначати, чи була освіта ефективною, і виявляти додаткові освітні потреби.

Стандарти

6.1. Орган, який акредитує, має вимагати від акредитованих провайдерів БМО або організаторів акредитованої освіти забезпечення того, що акредитована освіта:

I) використовує один або декілька методів оцінки (кількісних і/або якісних) відповідно до цілей або результатів акредитованої освіти;

II) оцінює поліпшення знань, практичних навичок, компетенцій і/або намірів змінити практичну діяльність під час і/або після участі в акредитованому освітньому заході;

III) оцінює покращення практичної діяльності учнів (там, де це може бути застосовано);

IV) оцінює поліпшення стану здоров'я пацієнтів (там, де це може бути застосовано).

6.2. Орган, який акредитує, має оцінювати дотримання акредитованими провайдерами БМО або організаторами акредитованої освіти вимог, викладених у стандарті 5.1.

Словник

Акредитована освіта — освітня діяльність, що планується, реалізується й оцінюється відповідно до політики органу, який акредитує.

Акредитований провайдер безперервної медичної освіти (БМО) — організація, уповноважена органом, який акредитує, взяти на себе відповідальність і зобов'язання за розвиток акредитованої БМО.

Орган, який кредитує — організація, яка встановлює і забезпечує дотримання стандартів щодо діяльності безперервної медичної освіти і/або організацій, що надають безперервну медичну освіту (провайдери БМО) шляхом розгляду і затвердження організацій або заявок на надання БМО, а також контролю і забезпечення дотримання керівних настанов цими організаціями або освітньою діяльністю.

Комерційний інтерес — будь-яке підприємство, яке виробляє, продає, перепродує або розповсюджує медичні товари і послуги, що споживаються пацієнтами або використовуються ними.

Комерційна підтримка — грошові або натурні внески, що надаються комерційним інтересом провайдеру БМО, які використовуються для оплати всіх або частини витрат на діяльність БМО.

Компетентність — (використовується як термін для оцінки ефективності навчання) ступінь, в якому лікарі можуть показати, як робити те, чому вони навчилися у рамках навчального заходу.

Безперервна медична освіта (БМО) — процес, в рамках якого медичні працівники беруть участь у діяльності, призначеній для підтримки їхнього постійного професійного розвитку. Діяльність заснована на кількох областях навчання, орієнтована на медичних працівників і підтримує їхню здатність надавати високоякісну, всебічну і безперервну допомогу та обслуговування пацієнтів для громадськості або своєї професії. Зміст БМО може бути зосереджений не тільки на клінічній допомозі, але й на тих відносинах/навичках, які необхідні для того,

щоб людина могла зробити свій внесок як ефективний адміністратор, викладач, дослідник і член колективу в систему охорони здоров'я. *Примітка: БМО та БПР часто вживаються як взаємозамінні терміни.*

Провайдер безперервної медичної освіти — організація, яка має відповідальність і зобов'язання за розвиток акредитованої БМО.

Безперервний професійний розвиток (БПР) — процес навчання медичного працівника, оскільки він/вона прагне підвищити свою компетентність і досвід. Цей процес навчання підтримується постійною медичною освітою та іншою особистою / професійною діяльністю учня з метою надання безпечних, у рамках закону та високоякісних послуг, спрямованих на поліпшення результатів здоров'я пацієнтів та громади. *Примітка: БПР та БМО часто вживаються як взаємозамінні терміни.*

Кредит / Бали — винагорода за участь в акредитованій діяльності БМО. Лікарі та інші медичні працівники використовують кредити/бали для задоволення вимог до підтримки ліцензування, сертифікації/атестації, членства в професійних товариствах та інших професійних привілеїв.

Незалежність в БМО/БПР — усі елементи планування, розробки та реалізації освітньої діяльності не контролюються / вільні від контролю комерційного інтересу і/або будь-якого іншого небажаного впливу.

Знання — (вживаються як термін для оцінки ефективності навчання) ступінь, в якій лікарі здобули знання, надані в ході навчання.

Оцінка потреб — метод(и), який використовується (і) для виявлення усвідомлених і неусвідомлених потреб ідентифікованої цільової аудиторії.

Організатор акредитованої освіти — фізичні або юридичні особи, які мають право планувати, надавати і оцінювати акредитовану освіту, засновану на діяльності системи акредитації.

Здоров'я пацієнта — ступінь, в якій стан здоров'я пацієнтів поліпшується у результаті змін у практичній діяльності учнів.

Продуктивність / ефективність практичної діяльності — (вживається як термін для оцінки ефективності навчання) — ступінь, в якій лікарі можуть виконувати роботу у своїй практичній діяльності після БМО.

Істотна еквівалентність — це відносини між органами, які акредитують, засновані на загальних принципах і цінностях, при одночасному визнанні і прийнятті відмінностей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Cervero RM, Gaines JK. (2015). The impact of CME on physician performance and patient health outcomes: an updated synthesis of systematic reviews. *J Contin Educ Health Prof.* 35: 131–138.
2. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ. (2016). Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Medical Teacher.* 39 (1): 14–19. doi: 10.1080/0142159X.2017.1245856.
3. McMahon GT. (2016). What do I need to learn today? The evolution of CME. *N Engl J Med.* 374: 1403–1406.
4. McMahon GT, Aboulsoud S, Gordon J, McKenna M, Meuser J, Staz M, Campbell CM. (2016). Evolving Alignment in International Continuing Professional Development Accreditation. *J Contin Educ Health Prof.* 36 (1): 22–26. doi: 10.1097/CEH.0000000000000075.
5. Mansouri M, Lockyer J. (2007). A meta-analysis of continuing medical education effectiveness. *J Contin Educ Health Prof.* 27: 6–15.
6. The Federation of State Medical Boards. (2014, March 11). FSMB Maintenance of Licensure (MOL) Task Force on Continuous Professional Development (CPD) Activities. URL: https://www.fsmb.org/Media/Default/PDF/FSMB/Foundation/FSMB_MOL_Task_Force_on_CPD_Activities-FINAL_report.pdf. Accessed April 21, 2016.
7. Van de Wiel MW, Van den Bossche P, Janssen S et al. (2011). Exploring deliberate practice in medicine: how do physicians learn in the workplace? *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 16: 81–95.
8. Varghese J. (2016). Boost for healthcare medical education. *Gulf Times.* URL: <http://www.gulf-times.com/story/483904/Boost-for-healthcare-medical-education>.
9. Whitehead TD, Lacey-Haun L. (2008). Evolution of accreditation in continuing nursing education in America. *J Contin Educ Nurs.* 39: 493–499.

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2020 р.; прийнята до друку 01.06.2020 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
ДИТЯЧОЇ ІМУНОЛОГІЇ»



NON-GOVERNMENTAL
ORGANIZATION
UKRAINIAN ASSOCIATION OF
PEDIATRIC IMMUNOLOGY

Експертний круглий стіл «Вакцинація дітей груп ризику проти пневмококової інфекції», м. Київ, (25.01.2020 року) з результатами остаточного обговорення від 29.04.2020 року. Резолюція

25 січня у м. Києві (готель Ibis city) відбувся Експертний Круглий стіл «Вакцинація дітей груп ризику проти пневмококової інфекції» за ініціативи Всеукраїнської асоціації дитячої імунології.

Лейтмотивом Експертного Круглого столу «Вакцинація дітей груп ризику проти пневмококової інфекції» стало питання: Чому обрана вакцинація проти пневмококу? *S.pneumoniae* — кілер №1 у глобальному масштабі в дітей до 5 років та основна причина пневмонії — **15% випадків смерті дітей у віці до 5 років припадає на пневмонію.**

На сьогодні пневмонія вважається найбільш поширеною та серйозною інфекційною причиною високого рівня смертності дітей раннього віку в усьому світі. Не зважаючи на назву, саме ця інфекція, окрім пневмонії, викликає ще багато видів серйозних захворювань: менінгіт, бактеріємію, сепсис, остеомієліт, септичний артрит, ендокардит, перитоніт, перикардит, целюліт та абсцес мозку — а також такі розповсюджені захворювання, як: гострий синусит, отит та кон'юнктивіт.

Основне джерело пневмококів — назофарингеальне носійство у дітей до 5 років, яке в Україні сягає 50%.

Назофарингеальні штами пневмокока першими набувають стійкості до антимікробних препаратів у процесі еволюції, як показали вітчизняні дослідники, багато штамів асоційовані з мультирезистентністю до антибіотиків.



Вакцинація PCV може знизити пневмококову захворюваність. За даними вітчизняних досліджень, 79,4% пневмококових менінгітів викликані серотипами, які входять до складу 13-валентної пневмококової вакцини. Вакцинація може зменшити носійство пневмококу, зокрема у вихованців будинків дитини, навіть до 90%.

Зазначалося, що в Україні неналежна увага до групи ризику пневмококових інвазивних інфекцій.

Питання для обговорення

- Як виконується Наказ МОЗ — розділ «Щеплення за станом здоров'я».
- Які існують перешкоди.
- Пропозиції щодо вирішення проблем.

До участі в засіданні Круглого столу були запрошені експерти саме з тих станів, які є групою ризику інвазивних пневмококових захворювань і які позитивно ставляться до вакцинації.

У засіданні взяли участь: **Федір Іванович Лапій** (доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Людмила Іванівна Чернишова** (професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, Президент ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Маріне Акопівна Георгіянц** (проректорка з наукової роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор, д. мед. н.), **Лариса Василівна Костюченко** (завідувачка педіатричного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Алла Петрівна Волоха** (завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, віце-президент ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Наталія Станіславівна Колісник** (доцент кафедри внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», к. мед. н., член ГО «Громадське науково-медичне об'єднання фтизіатрів Дніпропетровської області»), **Олександр Васильович Катілов** (доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань Вінницького Національного Медичного університету імені М.І. Пирогова, к. мед. н., член правління ГО «Подільська спілка педіатрів» і «Українська академія педіатричних спеціальностей»), **Оксана Романівна Боярчук** (завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачавського, професор, д. мед. н., член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Андрій Станіславович Кузик** (завідувач кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н., доцент, віце-президент ГО «Всеукраїнська асоціація дитячих хірургів»), **Юрій Степанович Степановський** (доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, виконавчий директор ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Анастасія Валеріївна Бондаренко** (доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Анна Михайлівна Гільфанова** (асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П. Л. Шупика, член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Ірина Михайлівна Волошина** (професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету, д. мед. н., член правління ГО «Академія сімейної медицини України»), **Михайло Васильович Адиров** (завідувач онкогематологічного відділення Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні, асистент кафедри педіатрії №3 з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету), **Ольга Вазгенівна Бастаногова** (головний позаштатний експерт ДООЗ Полтавської облдержадміністрації за фахом дитяча імунологія, член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»), **Тимофій Олександрович Бадіков** (Голова правління ГО «Платформа здоров'я»).

Була прийнята Резолюція Круглого столу «Вакцинація дітей груп ризику проти пневмококової інфекції», м. Київ, (25.01.2020 року. *Проте, пандемія COVID-19 також «внесла» свої правки. Ми слідкували за розвитком ситуації і внесли у фінальний документ інформацію щодо необхідності вакцинації проти пневмококової інфекції в умовах пандемії COVID-19. Опираючись на рекомендації МОЗ та позиції Європейського бюро ВООЗ від 20 березня 2020 року. Усі учасники Круглого столу до березня мали змогу вносити правки, пропозиції, коментарі до драфту, прийнятому 25 січня 2020. Тому остаточною датою прийняття Резолюції 29 квітня 2020 року.*

**Резолюція
Круглого столу «Вакцинація дітей груп ризику
проти пневмококової інфекції», м. Київ,
29 квітня**

Пневмокок (*S. pneumoniae*) залишається провідною причиною смерті дітей у світі. Так у відповідності до позиції ВООЗ, у 2015 році пневмокок спричинив понад п'ять мільйонів смертей дітей віком до 5 років [10,11]; біля 90% цих смертей припадає на країни, що розвиваються [3]. *S. pneumoniae* є причиною таких захворювань, як: пневмонія, гнійний менінгіт, бактеріємія, а також гострий середній отит, синусит та інших захворювань у всіх вікових групах населення планети зі значно більшою частотою враження дітей перших років життя та дорослих літнього віку [11].

За антигенами полісахаридної капсули розрізняють понад 90 серотипів (імунологічні варіанти) пневмококів, які поділяють на 46 серогруп [11]. Усі вони є потенційно патогенними, але тяжкі інвазійні інфекції спричиняють приблизно 20 із них. Відомо, що 80–90% інвазійних пневмококових захворювань у дітей віком до 5 років зумовлені 13–15 серотипами *S. pneumoniae* [5].

Рівень назофарингеального носійства пневмокока, яке є першим етапом розвитку інвазивного захворювання, варіює від 27% у розвинених країнах до 85% у країнах, що розвиваються [11].

За даними проф. Чернишової Л.І. та співавт. [2], рівень назофарингеального носійства *S. pneumoniae* у дітей віком від 6 міс. до 5 років в Україні складає понад 50% й істотно залежить від соціальної активності дітей та їх сібсів.

Разом із тим, високий ризик виникнення пневмококової інфекції існує не лише в дітей відповідного віку, а також в осіб літнього віку (понад 65 років) та осіб із супутніми станами (у передчасно народжених дітей, при аспленії/гіпоспленії, хронічних захворюваннях серцево-судинної системи, хронічних захворюваннях легень, цукровому діабеті 1 типу, інших захворюваннях ендокринної системи, при лікворореї, у пацієнтів із кохлеарним імплантатом, при хронічних захворюваннях печінки/цирозі, в імунокомпрометованих пацієнтів — при деяких первинних (вроджених) імунодефіцитах, імуносупресивній терапії, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, при автоімунних захворюваннях, трансплантації солідних органів, у осіб з онкологічним захворюванням тощо) [9].

На сьогодні у світі накопичений достатній досвід попередження пневмококової інфекції через вакцинацію [1,4,6]. Він стосується як рутинної вакцинації проти пневмококової інфекції за віком, так і вакцинації осіб із груп ризику — вакцинація за станом здоров'я. В останньому випадку використовують два типи вакцин: полісахаридна кон'югована пневмококова та полісахаридна некон'югована вакцини [11]. Особливості вакцинації, застосування кон'югованих/некон'югованих вакцин для профілактики пневмококових інфекцій затвердженні у відповідних міжнародних та національних/субнаціональних настановах від професійних асоціацій.

В Україні вакцинація проти пневмококової інфекції не введена до календаря щеплень як рутинна за віком, але є обов'язковою для супроводу пацієнтів із групи ризику (ВІЛ-інфекція; ураження нирок (хронічна ниркова недостатність або нефротичний синдром); первинні імунодефіцити: дефіцит системи комплементу (ранніх білків — С1, С2, С3, С4), селективний дефіцит IgA; бронхіальна астма; функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібно-клітинна анемія); хронічні захворювання печінки (у тому числі фіброз та цироз печінки); назальна лікворея; цукровий діабет типу 1; хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз) та бронхоектатична хвороба; туберкульоз (інфіковані мікобактерією туберкульозу); хронічні ураження серцево-судинної системи (уроджені та набуті вади серця, клапанів, кардіоміопатії); лімфома; множинна мієлома; лейкемія; хвороба Ходжкіна; імуносупресивна гормональна терапія; трансплантація кісткового мозку; трансплантація органів) [7]. Утім, незважаю-

чи на це, вакцинація проти пневмококової інфекції за станом здоров'я не виконується. Головними причинами такого стану, ми вважаємо, відсутність програм на державному та місцевому рівнях, відсутність реімбурсації вартості вакцин. Бар'єром для вакцинації проти пневмококової інфекції є також фактична відсутність вакцини в багатьох регіонах України. Серед інших причин — недостатня обізнаність медичних працівників та обмежений досвід використання в Україні вакцини проти пневмококової інфекції в осіб груп ризику.

Вакцинація проти пневмококової інфекції пацієнтів із груп ризику є економічно виправданою в порівнянні з видатками на лікування та супровід пацієнтів із пневмококовою інфекцією та втратами, що зумовлені зниженням якісних показників та втраченою життю.

Вакцинація проти пневмококової інфекції є пріоритетною в умовах карантинних заходів із метою запобігання поширенню нової коронавірусної інфекції, що викликається SARS-CoV-2 та особливо показана пацієнтам із груп ризику* [8].

Автори даної резолюції висловлюють спільну позицію щодо попередження пневмококової інфекції шляхом вакцинації:

1. Звернутися до комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування ВР України, Національної технічної групи з питань імунізації та МОЗ України з ініціативою проведення обговорення проблеми пневмококової інфекції та її профілактики через вакцинацію.

2. Надати дану резолюцію до зацікавлених міжнародних організацій (представництв в Україні): ВООЗ, ЮНІСЕФ, CDC.

3. Ініціювати створення в Україні настанови з вакцинації проти пневмококової інфекції осіб із групи ризику для впорядкування виконання наказу МОЗ України.

4. Звернутися до громадських організацій з пропозицією сприяння та підтримки вакцинації проти пневмококової інфекції пацієнтів з груп ризику — вакцинації за станом здоров'я.

5. Звернутися до зацікавлених професійних медичних асоціацій з метою підтримання даної резолюції та її поширення серед членів своїх організацій.

6. Звернутися до органів місцевого самоврядування щодо вирішення питання фінансового забезпечення вакцинації проти пневмококової інфекції для осіб із групи ризику.

7. Закликаємо усі зацікавлені сторони сприяти в проведенні тренінгів із вакцинації для медичних працівників, які повинні містити висвітлення питання вакцинопрофілактики пневмококової інфекції.

**Доповнення до тексту резолюції внесені 29.04.2020 та погоджені її авторами.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. (2015). Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adultsexternal icon. *N Engl J Med*. 372(12): 1114–25.
2. Chernysheva LI, Gilfanova AM, Bondarenko AV et al. (2014). Effect of early social activity in *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage and distribution of pneumococcus serotypes in children of the first five years of life. *Sovremennaya pediatriya*. 2(58): 56–63. [Чернишова Л.І., Гильфанова А.М., Бондаренко А.В., та ін. (2014). Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пневмокока у дітей перших п'яти років життя. *Современная педиатрия*. 2(58): 56–63]. doi 10.15574/SP.2014.58.58
3. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016. (2018, Nov). A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 18(11): 1191–1210.
4. Ewald H, Briel M et al. (2016, Mar). The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dtsch Arztebl Int*. 113(9): 139–146.
5. Johnson HL et al. (2010). Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 7: pii:e1000348
6. Pilishvili T, Bennett NM. (2015). Pneumococcal disease prevention among adults: Strategies for the use of pneumococcal vaccinesexternal icon. *Vaccine*. 33(4): D60-5.
7. Pro udoskonalennia provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 16 veresnia 2011 roku No. 595 (u redaktsii nakazu MOZ Ukrainy vid 11 serpnia 2014 roku No. 551). [Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні. Наказ МОЗ України від 16 вересня 2011 року № 595 (у редакції наказу МОЗ України від 11 серпня 2014 року № 551)]. <https://ips.ligazakon.net/document/view/re19898?an=1>.
8. Rukovodstvo po planovoy immunizatsii vo vremya pandemii COVID-19 v Evropeyskom regione VOZ. [Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ]. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/433814/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic-rus.pdf?ua=1
9. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. (2015). Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 70(10): 984–989. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
10. Wahl B et al. (2018). Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Global Health*. 6(7): e744–57.
11. WHO position paper — February 2019. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Weekly epidemiological record*. 8; 94: 85–104.

УДК 616.98-053.2-07-08:616.892-036

**О.М. Охотнікова¹, Т.П. Іванова², О.А. Ошлянська¹,
О.В. Поночевна¹, О.І. Усова¹, О.В. Шарикадзе¹, Н.Ю. Яковлева¹,
Т.М. Ткачова¹, О.М. Грищенко², О.Ф. Зарудня²,
Р.В. Мостовенко², Н.Б. Погодаєва²**

Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань

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

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 18-32. doi 10.15574/SP.2020.108.18

For citation: Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaya OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 18-32. doi 10.15574/SP.2020.108.18

У рамках протоколу узагальнено клінічні рекомендації щодо діагностики і лікування дітей з коронавірусною інфекцією COVID-19, яка перебігає на тлі різних хронічних соматичних захворювань. В основу протоколу покладено матеріали багатьох іноземних рекомендаційних документів, а також останнього вітчизняного протоколу щодо виявлення терапії коронавірусної інфекції, яка викликана COVID-19 (наказ МОЗ України від 20.05.2020 № 1227). Відображено аспекти класифікації ступеня тяжкості і факторів ризику тяжкого перебігу хвороби, до яких належать і фоніві хронічні соматичні захворювання, що потребує індивідуалізованого підходу до лікування. Охарактеризовано діагностичні критерії цієї інфекції, а також відмінності клінічної симптоматики COVID-19 у дітей від клінічних проявів у дорослих. Окремо наведено дані про ускладнення дитячої інфекції COVID-19 — мультисистемний запальний синдром. Особливість протоколу — рекомендації щодо ведення дітей з інфекцією COVID-19, яка перебігає на фоні хвороб серцево-судинної системи (вроджених вад серця, порушень серцевого ритму і провідності, легеневої гіпертензії тощо), захворювань органів дихання (бронхіальної астми і бронхолегеневої дисплазії), ревматичних (ювенільних артритів, системних хвороб сполучної тканини і системних васкулитів з ураженням легень, варіантів хвороб, які потребують постійної терапії глюкокортикоїдами або перебігають на тлі цукрового діабету) та інших аутоімунних захворювань (аутоімунного гепатиту, гломерулонефриту, особливо з хронічною недостатністю функції печінки або нирок). Також наведено рекомендації щодо ведення дітей, в яких COVID-19 розвинулася на фоні хвороб нирок і сечовидільної системи, ендокринних захворювань (цукрового діабету I типу, патології щитоподібної залози та наднирників), хвороб онкологічного і гематологічного генезу, у тому числі в стані імуносупресії.

Ключові слова: COVID-19-інфекція, діагностика, фоніві хронічні соматичні захворювання, лікування, діти.

Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases

**O.M. Okhotnikova¹, T.P. Ivanova², O.A. Oshlyanskaya¹, O.V. Ponochevnaya¹, O.I. Usova¹, O.V. Sharikadze¹,
N.Yu. Yakovleva¹, T.M. Tkacheva¹, O.M. Grishchenko², O.F. Zarudnaya², R.V. Mostovenko², N.L. Pogodaeva²**

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

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

The article summarizes the clinical recommendations for the diagnosis and treatment of children with coronavirus infection COVID-19, which occurs against a background of various chronic somatic diseases. This protocol is based on the materials of many international reference documents, as well as the latest Ukrainian protocol for the detection and treatment of coronavirus infection COVID-19 (Order No. 1227 of 05.20.2020). Aspects of the classification of severity and risk factors for the severe course of the disease are reflected, which include background somatic diseases requiring an individualized approach to treatment. The diagnostic criteria for this infection are characterized, as well as the differences in the clinical symptoms of COVID-19 in children and the clinical manifestations in adults. Separately, data are presented on the complication of childhood COVID-19 infection, a multisystemic inflammatory syndrome. The peculiarity of this protocol is recommendations for the management of children with COVID-19 infection, which occurs against a background of diseases of the cardiovascular system (congenital heart defects, pulmonary hypertension, cardiac arrhythmias and conduction disorders, etc.), respiratory diseases (bronchial asthma and bronchopulmonary dysplasia), rheumatic (juvenile arthritis, connective tissue diseases and systemic vasculitis with lung damage, variants of diseases requiring constant glucocorticoid therapy or occurring in the presence of diabetes mellitus) and other autoimmune diseases (autoimmune hepatitis, glomerulonephritis, especially with chronic liver or kidney failure). Recommendations are also given for the management of children with COVID-19 concurrently with diseases of the kidneys and urinary system, endocrine diseases (diabetes mellitus type I, disorders of the thyroid and adrenal glands), oncological and hematological diseases, including the immunosuppression states.

Key words: COVID-19 infection, diagnosis, background chronic somatic diseases, treatment, children.

Клинический протокол медицинской помощи детям с коронавирусной инфекцией (COVID-19), протекающей на фоне хронических соматических заболеваний

**Е.Н. Охотникова¹, Т.П. Иванова², Е.А. Ошлянская¹, Е.В. Поночевная¹, Е.И. Усова¹, Е.В. Шарикадзе¹, Н.Ю. Яковлева¹,
Т.М. Ткачева¹, О.Н. Грищенко², О.Ф. Зарудня², Р.В. Мостовенко², Н.Б. Погодаева²**

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

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

В рамках протокола обобщены клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей на фоне различных хронических соматических заболеваний. В основе данного протокола лежат материалы многих иностранных рекомендательных документов, а также последнего отечественного протокола по выявлению и терапии коронавирусной инфекции, вызванной штаммом COVID-19 (приказ МЗ Украины от 20.05.2020 № 1227). Отражены аспекты классификации степени тяжести и факторов риска тяжелого течения болезни, к которым относятся и фоновые хронические соматические заболевания, требующие индивидуализированного подхода к лечению. Охарактеризованы диагностические критерии данной инфекции, а также отличия клинической симптоматики COVID-19 у детей от клинических проявлений у взрослых. Отдельно представлены данные об осложнении детской инфекции COVID-19 — мультисистемном воспалительном синдроме. Особенность данного протокола — рекомендации по ведению детей с инфекцией COVID-19, протекающей на фоне болезней сердечно-сосудистой системы (врожденных пороков сердца, легочной гипертензии, нарушений сердечного ритма и проводимости и др.), заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии), ревматических (ювенильных артритов, системных болезней соединительной ткани и системных васкулитов с

поражением легких, вариантов болезней, требующих постоянной глюкокортикоидной терапии или протекающих на фоне сахарного диабета) и других аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного гепатита, гломерулонефрита, особенно с хронической недостаточностью функции печени или почек). Даны также рекомендации по ведению детей, у которых COVID-19 развилась на фоне болезней почек и мочевыделительной системы, эндокринных заболеваний (сахарного диабета I типа, патологии щитовидной железы и надпочечников), болезней онкологического и гематологического генеза, в том числе в состоянии иммуносупрессии.

Ключевые слова: COVID-19-инфекция, диагностика, фоновые хронические соматические заболевания, лечение, дети.

Діагноз: Коронавірусна хвороба (COVID-19, 2019-nCoV, U07.1)

Нормативні посилання:

1. **Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»** від 01.04.2020 відповідно до Закону України від 30.03.2020 № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

2. **COVID-19 – guidance for paediatric services Last modified, Royal College of Paediatrics and Child Health, 30 March 2020.**

3. **Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»** (наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722).

4. Тимчасове керівництво ВООЗ «Глобальне спостереження за інфекцією людини – нового коронавірусу (2019-nCoV)» від 31.01.2020 (WHO / 2019-nCoV / SurveillanceGuidance / 2020.3 **Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance v3 31 January 2020** [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) та інших міжнародних документів.

5. **Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»** (наказ МОЗ України від 20.05.2020 № 1227).

Мета протоколу: покращення якості надання медичної допомоги хворим дітям із фонову хронічною соматичною та інфекційною патологією, асоційованою з підтвердженою коронавірусною хворобою середньотяжкого, тяжкого і критичного перебігу (через реалізацію порядку діагностики, призначення і застосування медикаментів для лікування коронавірусної інфекції (SARS-nCov-19).

Дата розробки: квітень-травень 2020 року, дата оновлення: червень 2020 року.

Розробники: заступник головного лікаря з медичної роботи канд. мед. наук Т.П. Иванова; зав. кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика проф. О.М. Охотнікова; зав. інфекційно-боксованого відділення дітей молодшого віку О.Ф. Зарудня; зав. педіатричного відділення О.М. Грищенко; зав. інфекційно-боксованого діагностичного відділення канд. мед. наук Р.В. Мостовенко; доцент кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика О.І. Усова, О.В. Поночевна, лікарі-ординатори відділення.

При госпіталізації здійснюються обстеження для оцінки клінічного стану пацієнта, проведення диференційної діагностики та визначення можливості застосування зазначених у протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань і взаємодію лікарських засобів (табл. 1).

Таблиця 1

Необхідні заходи щодо оцінки клінічного стану пацієнта і перебігу фонового захворювання та визначення функціонального стану органів і систем

Положення	Необхідні дії відповідно до клінічного протоколу	Виконавці	Індикатори якості медичної допомоги
Організація надання лікувально-діагностичної допомоги Шифр за МКХ-10: Коронавірусна інфекція – U07.1 – COVID-19 , що підтверджено лабораторним дослідженням; – U 07.2 – COVID-19 , що відповідає клінічним або епідеміологічним даним, коли лабораторне дослідження є незавершеним або недоступним	Обов'язкові: – збір скарг та анамнезу; – клінічний огляд; – гемограма (розгорнутий загальний аналіз крові); – біохімічний аналіз крові (глюкоза, креатинін, білірубін!); – рентгенографія та КТ ОГК! – ЕКГ, Ехо-КГ; – ПЛР; – УЗД ОЧП; – імунологічне дослідження; – потова проба за показаннями; – ФЕГДС за показаннями – пульсоксиметрія ; – консультація суміжних спеціалістів за показаннями	НДСЛ «ОХМАТДИТ» Інфекційно-боксоване відділення для дітей молодшого віку: зав. відділення Зарудня О.Ф., лікарі відділення. Інфекційно-боксоване діагностичне відділення: зав. відділення Мостовенко Р.В., лікарі відділення. Педіатричне відділення: зав. відділення Грищенко О.М., лікарі відділення	Свочасне встановлення клінічного діагнозу, визначення ступеня тяжкості процесу протягом 1–2–3 днів. Свочасне встановлення основного фонового захворювання. Свочасне призначення відповідного лікування з урахуванням потреб терапії фонові патології та її тяжкості, а також можливої взаємодії між лікарськими засобами основного захворювання та коронавірусної інфекції

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) — захворювання, що викликається новим РНК-вмісним коронавірусом SARS-CoV-2, визначення статусу якої та необхідний обсяг обстеження для цього наведено в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Визначення випадків для COVID-19 (за ВООЗ)

Варіанти випадків	Характеристика випадків захворювання
Випадок підозри на захворювання	А. Пацієнт із гострим респіраторним захворюванням (лихоманка та принаймні один симптом — кашель або задишка), а також історія подорожі чи проживання в місцевості, де було повідомлено про передачу хвороби COVID-19 в суспільстві за 14 днів до появи симптомів. АБО В. Пацієнт із будь-яким гострим респіраторним захворюванням ТА контакт із підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19 протягом останніх 14 днів до появи симптомів. АБО С. Пацієнт із тяжким гострим респіраторним захворюванням (лихоманка та принаймні один симптом — кашель або задишка ТА потреба в госпіталізації), а ТАКОЖ за відсутності альтернативного діагнозу, який повністю пояснює клінічну картину
Вірогідний випадок	А. Випадок підозри, щодо якого результат тестування на вірус є непереконливим. АБО В. Випадок підозри, щодо якого тестування не проведене з будь-яких причин
Підтверджений випадок	Людина з лабораторно підтверженою інфекцією COVID-19 незалежно від клінічних ознак та симптомів
Визначення контакту	Особа, яка відповідає одному із зазначених випадків контакту протягом 2–14 днів від появи симптомів у особи з вірогідним або підтвердженим випадком: 1. Контакт віч-на-віч з особою з вірогідним або підтвердженим випадком на дистанції 1 метр або понад 15 хв. 2. Прямий фізичний контакт із вірогідним або підтвердженим випадком. 3. Безпосередній нагляд за хворим із вірогідною або підтверженою інфекцією COVID-19 без застосування належних засобів індивідуального захисту. 4. Інші ситуації, визначені на основі локальної оцінки ризиків

Таблиця 3

Необхідні обстеження дітей з підозрюваним / підтвердженим COVID-19

Варіант обстеження	Складові обстеження
Початкові діагностичні тести	
Загальний аналіз крові / біохімічний аналіз крові	Клінічний аналіз крові, сечовина та електроліти, печінкові проби, СРБ, тропонін, феритин, лактатдегідрогеназа, панель згортання і д-димер. *Якщо розглядається питання щодо імунomodуючої терапії, необхідне визначення також інтерлейкіну-6
Мікробіологічні дослідження	Мікробіологічний посів змивів, крові та сечі. *Тестування на ВІЛ має проводитися у всіх дітей, в яких розглядається лікування лопінавіром / ритонавіром, але в очікуванні результатів не слід відкладати лікування
Радіологічні дослідження	Рентгенографія органів грудної клітки. За показаннями: КТ, МРТ ОГК
Інші	Ехо-КГ
Пропоновані поточні тести моніторингу (при погіршенні стану пацієнта)	
Загальний аналіз крові / біохімічний аналіз крові	Клінічний аналіз крові, сечовина та електроліти, печінкові проби, СРБ, феритин, УЗД

Діагностичні критерії коронавірусної інфекції COVID-19

Особливості COVID-19 у дітей:

- Діти хворіють рідше і легше (40% без фебрильної лихоманки).
- У дітей частіше реєструються ко-інфекції (передусім грип А, грип В, аденовірусна, риновірусна, бокавірусна та респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція тощо).
- Рівень прокальцитоніну в дітей підвищується набагато частіше, ніж у дорослих (тому після встановлення діагнозу COVID-19 призначення антибіотиків виправдане з перших днів хвороби, особливо в пацієнтів ранньої вікової групи).
- У дітей частіше виникають шлунково-кишкові симптоми порівняно з дорослими. У більшості дітей із SARS-CoV-2 спостерігалася лихоманка, але це не відноситься до інших нових CoVs. Випадки інфекції, викликані MERS-CoV, часто перебігають безсимптомно.
- Більш високий ризик тяжких форм інфекції, викликані SARS-CoV-2, як і інших коронавірусних інфекцій, може спостерігатися в дітей раннього віку та в тих, які мають супутню патологію (наприклад, вроджені вади розвитку), а також у разі вірусних ко-інфекцій.

Особливості клінічної картини коронавірусних інфекцій у дітей (за результатами аналізу сезонних коронавірусних інфекцій) характеризуються ураженням як верхніх (ринофарингіт, тонзиліт), так і нижніх дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та альвеол (пневмонія). Клінічної різниці при інфікуванні тим чи іншим штамом сезонного коронавірусу не встановлено. Моноінфекція частіше перебігає у вигляді легкого або середньотяжкого ураження верхніх відділів дихальних шляхів, може розвиватися ко-інфекція з іншими респіраторними вірусами (респіраторно-синцитіальним вірусом, риновірусом, бокавірусом, аденовірусом), що обтяжує перебіг захворювання і призводить до ураження нижніх відділів респіраторного тракту (пневмонія, бронхіоліт).

Основні діагностичні критерії:

I. Клінічні критерії:

— *основні скарги*: підвищення температури тіла, нежить, біль у горлі, сухий кашель, зниження нюху;

— *клінічні синдроми*:

— лихоманка від субфебрильної (при захворюваннях легкого ступеня тяжкості) до фебрильної (при тяжкому ступені хвороби і при поєднаних інфекціях);

— катаральний синдром: кашель, ринорея, гіперемія мигдаликів, задньої стінки глотки;

— респіраторний синдром проявляється задишкою, зниженням сатурації крові киснем (SatO₂), тахікардією, ознаками дихальної недостатності (ціаноз, участь допоміжних м'язів в акті дихання, втягнення міжреберних проміжків); бронхіт і пневмонія розвиваються частіше при поєднанні коронавірусної інфекції з іншими респіраторними вірусами (риновірусом, РС-вірусом), характеризуються відповідними перкуторними та аускультативними проявами;

— можливий абдомінальний синдром (нудота, блювання, біль у животі) і/або діарейний синдром, який нерідко проявляється в дітей при респіраторних інфекціях у перші 5–6 діб, у тому числі при інфекціях, викликаних SARS-CoV і MERS-CoV.

SARS-асоційована коронавірусна інфекція має більш легкий клінічний перебіг і сприятливий наслідок у дітей віком до 12 років порівняно з підлітками і дорослими пацієнтами, але може ускладнюватися так званим **«мультисистемним запальним синдромом у дітей, асоційованим з COVID-19»**, який дуже схожий за клінічною симптоматикою на хворобу Кавасакі — системний безрецидивний васкуліт та інфекційно-токсичний шок.

Мультисистемний запальний синдром у дітей (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C; раніше — pediatric multisystem inflammatory syndrome, PMIS) — це нове, рідкісне, загрозливе для життя захворювання, пов'язане з COVID-19, розвитком порушень серцевої діяльності та функції інших органів. Вікова частота MIS-C: до 4 років — 35%, 5–9 років — 25%, 10–14 років — 24%, 15–21 рік — 16%. У більшості дітей віком до 21 року (частіше від 2 до 16 років) клінічна симптоматика у вигляді температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$ упродовж декількох (2–3) днів виникає одночасно з іншими симптомами:

- роздратованість, збудження або кволість, знижена активність дитини;
- немотивований біль у животі, втрата апетиту;
- діарея;
- блювання;
- висип;
- двобічний кон'юнктивіт;
- гіперемовані губи з тріщинами і / або
- гіперемований бугристий язик, що нагадує малину або полуницю;
- набряк кистей і стоп, які можуть мати ціанотично-гіперемований колір (як при обмороженні);
- задишка може бути в разі системного ураження легень, але частіше за рахунок кардіова-скулярної патології;
- систолічна дисфункція лівого шлуночка в поєднанні з низьким систолічним тиском;
- потреба в штучній вентиляції легень і значно рідше — в екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) протягом 3–6 днів.

Спеціалісти Центру з контролю і профілактики захворювань США (CDC) **виділили такі критерії MIS-C:**

- Лихоманка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ протягом >24 год), лабораторно підтверджені ознаки запалення, свідчення тяжкого перебігу захворювання із залученням декількох органів і систем (>2) та необхідність госпіталізації.
- Відсутність інших можливих варіантів діагнозу.
- Наявний або нещодавній ПЛР-позитивний результат на SARS-CoV-2, позитивний серологічний тест або тест на виявлення антитіл до COVID-19; або контакт із хворим на COVID-19 у період 4 тижнів до виникнення симптомів.
- Будь-який випадок смерті дитини зі свідченнями щодо інфекції SARS-CoV-2 слід розглядати як можливо перенесений MIS-C.

II. Фактори ризику тяжкого перебігу хвороби в дітей незалежно від різновиду коронавірусу, насамперед наявність у дитини несприятливого преморбідного фону:

1) хронічні захворювання органів дихання:

- a) хронічні захворювання легень;
- b) муковісцидоз зі значним респіраторним дефіцитом;
- c) інтерстиціальні хвороби легень;
- d) бронхіальна астма тяжкого ступеня;
- e) нейрогенні респіраторні ускладнення.

2) Імуноскомпроментовані стани різного генезу (захворювання або лікування, при яких у 1,5 рази частіше відзначаються пневмонії, частіше хворіють діти віком від 5 років):

- a) лікування злоякісного новоутворення;
- b) *первинний імунодефіцит;
- c) **застосування імуносупресивних препаратів, включаючи тривале (>28 днів поспіль) щоденне лікування глюкокортикостероїдами;
- d) пацієнти після трансплантації (органів або стовбурових клітин);
- e) аспленія (функціональна або хірургічна, включає серпоподібні клітинні хвороби).

*Первинний імунодефіцит:

- комбінований імунодефіцит;
- лімфопенія CD4 (кількість CD4 $<200 \times 10^6 / \text{л}$) у контексті будь-якого іншого імунодефіциту, у т.ч. ВІЛ-інфекції;
- будь-який первинний імунодефіцит (потребує лікування профілактичними антибіотиками або імуноглобуліном) та застосування імуносупресивних препаратів.

**До імуносупресивних препаратів належать: азатіоприн, лефлуномід, метотрексат, мікофенолат (мікофенолат мофетил або мікофенолова кислота), циклоспорин, циклофосфамід, такролімус, сиролімус. Ці засоби НЕ містять гідроксихлорохін або сульфасалазин окремо або в комбінації. Біологічні / моноклональні препарати включають ритуксимаб протягом останніх 12 місяців; інгібітори фактора некрозу пухлин (етанерцепт, адалімумаб, інфліксімаб, голімумаб, цертолізумаб та біоподібні варіанти всіх перелічених); тоцилізумаб; абатацепт; белімумаб; анакінра; сейкінумаб; іксекізумаб; устекінумаб; сарилумумаб; канакінумаб. Невеликі молекули включають інгібітори JAK (інгібітори кінази Януса) — барацитиніб, тофацитиніб тощо.

3) Гемодинамічно значущі вади розвитку і / або вади розвитку серця за ціанотичним типом.

4) Діти першого року життя.

5) Ко-інфекція з респіраторно-синцитіальна вірусною інфекцією.

III. Анамнестичні епідеміологічні критерії:

- наявність закордонних поїздок за 14 днів до появи перших симптомів хвороби;
- наявність тісних контактів за останні 14 днів з особами, в яких є підозра на COVID-19 або з особами, в яких діагноз SARS-nCov-2 підтверджено лабораторно.

IV. Допоміжні критерії:

1) **радіологічні критерії:** COVID-19 викликає гостру тяжку форму вірусної пневмонії, тому променева діагностика дуже важлива, оскільки КТ ОГК може бути першим дослідженням, що вказує на ознаки вірусного ураження легень, дає змогу оцінити його тяжкість і несприятливі прогностичні ознаки подальшого розвитку.

a) первинним КТ-патерном COVID-19 є картина інфільтрації окремих вторинних легеневих часточок за типом «матового скла» (симптом «сухого листа») з подальшим зменшенням об'єму ураження при сприятливому розвитку подій або їх наростанні, приєднанні КТ-картини «бруків-

ки» і появі в зоні «матового скла» альвеолярної інфільтрації при несприятливому варіанті захворювання. Ці симптоми є передвісниками розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому;

б) при пізнішому первинному обстеженні первинними КТ-ознаками є симптом «бруківки» і ділянки альвеолярної інфільтрації, що корелює з несприятливим подальшим перебігом і летальним кінцем;

с) для вірусної пневмонії при COVID-19 характерне розташування змін у задніх субплевральних і перибронхіальних відділах. Порожнини, вузлові утворення, плевральні і перикардальні випоти і лімфоаденопатія при COVID-19 відсутні;

д) стадійність процесу за часом і формування в частини хворих залишкових змін у легенях, що, як і при гриповій пневмонії H1N1 (2008–2019 рр., 2015–2016 рр.) та атиповій пневмонії SARS-

Таблиця 4

Диференційна діагностика для встановлення остаточного діагнозу

Положення	Необхідні дії відповідно до клінічного маршруту	Виконавці
У всіх дітей слід передусім виключити інші респіраторні вірусні інфекції, інші хвороби, схожі за клінічною картиною на COVID-19, зокрема: грип, парогрип, адено-, рино- і респіраторно-синцитіальну, металпневмо- і бокавірусні інфекції, мікоплазмозу і хламідійну інфекції тощо, позалікарняну і вірусні пневмонії, гострий та облітеруючі бронхіоліти, бронхолегеневу дисплазію, муковісцидоз, вроджені вади серця, магістральних судин і легень, вроджені і набуті (включаючи ВІЛ-інфекцію) імунodefіцити, інтерстиціальні захворювання легень	Обов'язкові: – збір скарг та анамнезу; – клінічний огляд; – розгорнута гемограма; – розгорнута урограма; – біохімічний аналіз крові (глюкоза, білірубін !); – рентгенографія ОГК, КТ ОГК – ЕКГ, Ехо-КГ; – ПЛР; – УЗД ОЧП; – імунологічне дослідження; – потова проба; – ФЕГДС за показаннями; – пульсоксиметрія	Завідувачі відділень Зарудня О.Ф., Грищенко О.М., Мостовенко Р.В., лікарі відділення, суміжні дитячі спеціалісти: – інфекціоніст, – торакальний хірург, – кардіолог, – генетик, – радіолог, – імунолог. Своєчасне встановлення діагнозу, визначення ступеня тяжкості процесу протягом 1–2 днів. Своєчасне встановлення діагнозу фонові патології за її наявності. Своєчасне призначення відповідного лікування
Фібробронхоскопія (за показаннями — проведення бронхоальвеолярного лаважу і біопсії слизової оболонки)	Показання до фібробронхоскопії та дослідження бронхоальвеолярної рідини, біопсії: Діти з підозрою на інфекційний процес: – бактеріологічне дослідження на мікрофлору та її чутливість до антибіотиків; – вірус-цитологічні тести Усі пацієнти: – лейкоцитограма; – пошук гемосидеринвмісних макрофагів для виключення синдрому альвеолярної кровотечі; – пошук PAS-позитивного гранулярного матеріалу в клітинах для виключення альвеолярного протеїнозу (мутації дисфункції сурфактанту або порушення GM-CSF); – пошук інтрацитоплазматичних тілець із пенталомінованими включеннями (електронна мікроскопія), позитивних CD-1a лімфоцитів (для виключення легеневого гістіоцитозу)	Лікарі відділення функціональної діагностики
За можливості проводяться дослідження вентиляційної функції (дихальні функціональні тести)	З метою уточнення тяжкості і глибини функціональних порушень	Бактеріологічна лабораторія, патоморфологічне відділення, медико-генетичне відділення
Для дітей з дитячими інтерстиціальними легеневиими хворобами (Child's Interstitial Lung Disease — chILDs), в яких інші діагностичні дослідження не дали змоги встановити точний діагноз chILDs, або у разі ургентної ситуації — потрібна термінова діагностика; рекомендується хірургічна біопсія легень	Пацієнтам із chILDs, які потребують біопсії легень, рекомендується виконання її під контролем відеоторакоскопії (сильна рекомендація)	Медико-генетичне відділення
Для новонароджених із chILDs і тяжкою формою захворювання зі швидким прогресуванням або при позитивному сімейному анамнезі щодо інтерстиціальних захворювань легень у дітей рекомендується генетичне тестування для виявлення генетичних дефектів	1) Для новонароджених виключити мутації в генах білків сурфактанту SFTPB, SFTPC, ABCA3. 2) Для новонароджених із chILDs та вродженим гіпотиреозом рекомендується тестування на NKX2.1 мутації або делеції (тиреοїд-транскрипційний фактор TTF). 3) Для новонароджених із chILDs та рефрактерним легневим гістіоцитозом рекомендується тестування на FOXF1 делецію або мутацію. 4) Для дітей, які пережили неонатальний період і мають chILDs, рекомендується тестування на SFTPC і ABCA3 мутації. 5) Для дітей віком від 1 місяця з chILDs і клінічною симптоматикою гіпотиреозу, негативними результатами тестів на ABCA3 і SFTPC, рекомендується тестування на NKX2.1 (TTF-1) мутації або делеції	Медико-генетичне відділення

CoV-1 (2003 р.), розглядаються як ранні ознаки розвитку прогресуючого легеневого фіброзу, тому необхідне часте (кожні 4 дні) проведення КТ для своєчасної оцінки динаміки процесу, появи ранніх ознак фіброзу легень і змін лікувальної тактики;

е) оцінювати результати радіологічних досліджень повинні мінімум два рентгенологи, які мають досвід роботи в торакальній радіології, із залученням третього незалежного експерта, якщо висновки радіологів різняться;

ф) інформативність традиційної рентгенографії в оцінці вірусного ураження легень низька, більш клінічно значущою є КТ як більш чутливий метод виявлення ранніх змін. Однак в умовах реанімаційного відділення при оцінці динаміки легеневого процесу роль традиційної рентгенографії є безсумнівною.

У разі необхідності для встановлення остаточного діагнозу в дитини проводиться диференціальна діагностика (табл. 4).

Терапевтичний алгоритм власне коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей залежно від ступеня її тяжкості наведено в таблиці 5.

Ведення дітей з мультисистемним запальним синдромом

- Постільний режим, достатнє за калорійністю харчування та адекватна гідратація.
- Контроль електролітного балансу і гомеостазу.
- Моніторинг вітальних функцій і сатурації кисню.
- Контроль за прохідністю респіраторного тракту, за показаннями виняткових оксигенотерапія, яку за наявності ознак гіпоксії розпочати негайно через назальний зонд або маску. Високопоточна оксигенотерапія, неінвазивна або інвазивна механічна вентиляція виняткових за показаннями, примусова штучна вентиляція легень — у виняткових випадках.
- Контрольні аналізи крові та сечі (СРБ, електроліти, печінкові і міокардіальні ферменти, ниркові показники, коагулограма).
- Аналіз газового складу крові і повторна рентгенографія легень за показаннями.

Фармакотерапія:

- Протівірусні лікарські засоби: отримано ефект у тяжких випадках тільки від застосування ремдезивіру, проте в дітей його дози не визначено; комбінація лопінавіру / ритонавіру виявилася неефективною.
- Гідроксихлорохін у поєднанні з азитроміцином не підтвердили позитивного ефекту, більш того, їх застосування супроводжувалося наростанням серцевої недостатності, можливо, обумовленим побічним ефектом азитроміцину подовжувати інтервал QT, тому з останніх рекомендацій ці препарати видалено.
- Арбідол та препарати інтерферону не довели своєї ефективності та безпеки.

Таблиця 5

Лікування дітей з коронавірусною хворобою COVID-19

Характеристика ступеня тяжкості захворювання	Група дітей	Варіанти та обсяг лікування
Легкий та середньотяжкий ступінь хвороби Рівень оксигенації не порушений. Інфекція верхніх дихальних шляхів легкого ступеня тяжкості	Усі групи	Підтримувальна терапія. Доцільність лікування протівірусними препаратами має розглядатися в кожному випадку індивідуально
Тяжкий ступінь захворювання Легкий – помірний респіраторний дистрес-синдром**: 1) Невентиляційний тип, що потребує FiO ₂ (фракція кисню на вдиху) >40% для підтримки насичення 88–97%. 2) Вентиляційний: – індекс оксигенації – відношення парціального напруження кисню в артеріальній крові до фракції кисню у вдихуваному газі, слугує для оцінки функції обміну кисню в легенях: 4≤16; – індекс насичення киснем (киснева сатурація) — відсоток окисленого гемоглобіну відносно загального вмісту гемоглобіну у крові: 5≤12,3	Група ризику*	Підтримувальна терапія. Лікування протівірусними препаратами має розглядатися в кожному випадку індивідуально
Критичний ступінь захворювання Тяжкий респіраторний дистрес-синдром **: – індекс оксигенації: ≥16; – індекс насичення киснем: ≥12,3 Септичний шок. Порушення свідомості. Поліорганна недостатність	Усі групи	Підтримувальна терапія. Розглядається необхідність протівірусної терапії

Примітки: * Групи ризику. Діти групи ризику мають аналізуватися окремо, як особливий ризик клінічного погіршення, а рішення щодо призначення антивірусної або імунomodуючої терапії повинно враховувати усі можливі ризики.

** Респіраторний дистрес-синдром, визначений критеріями PARD: Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 Jun; 16 (5): 428–439).

- Слід уникати невиправданого використання антибіотиків, особливо широкого спектра дії. Необхідний моніторинг стану дитини з ко-інфекцією, ознаками приєднання бактеріальної або грибкової інфекції, що є показанням для призначення відповідних антибактеріальних і протигрибкових препаратів.
- Глюкокортикостероїди призначаються при тяжкому ступені системної запальної відповіді та задишки (з або без ознак респіраторного дистрес-синдрому), змінах радіологічної картини в легенях. Застосовуються коротким курсом на 3–5 днів, дозування за метилпреднізолоном не більше 1–2 мг/кг/добу.
- Препарати імуноглобуліну показані в імуносупресивній дозі 2 г/кг маси тіла за 2–3 дні.
- Препарати гепарину показані дітям з ознаками порушень згортання крові, схильністю до розвитку тромбозів під контролем коагулограми.
- Симптоматична терапія, активне запобігання та лікування ускладнень, вторинної інфекції, підтримка функціонування усіх органів і систем.
- Респіраторна підтримка: неінвазивна або інвазивна (тільки якщо життєзберігаюча) вентиляція легень, за неефективності — ЕКМО.
- Підтримка циркуляції: контролювати об'єм рідин, що вводяться, поліпшення мікроциркуляції, вазоактивні препарати і моніторинг гемодинаміки — за потреби.
- Психотерапія: діти і підлітки уразливі до розвитку синдрому посттравматичного стресу. Психологічне консультування необхідне для якнайшвидшого одужання. Для дітей більш старших вікових груп, особливо з проявами фобій, тривожності, психологічних розладів показана активна психологічна підтримка і лікування.

Загальні принципи лікування дітей з COVID-19, яка перебігає на фоні хронічних хвороб

- Дотримання основних принципів, що стосуються способу життя дитини і викладені в чинних рекомендаціях.
- Планове відвідування медичних закладів, соціальних структур або плану госпіталізацію під час пандемії COVID-19 доцільно відкласти.
- Проведення планової вакцинації і санації порожнини рота є недоцільним через високий ризик контамінації COVID-19 у медичних закладах.
- Хворим, які перебувають на диспансерному обліку з інвалідизуючого захворювання, для яких характерна декомпенсація (хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, онкологічні і гематологічні захворювання, ревматологічна патологія, ниркова недостатність, діаліз тощо, діти після трансплантації), має бути забезпечена можливість телефонного контакту з лікуючим лікарем-спеціалістом організації, до якої вони прикріплені.
- При синдромі лихоманки необхідна термометрія кожні 3 год із веденням щоденника, щоденний контроль об'єму випитої і виділеної рідини та маси тіла пацієнта (зважування в стандартних умовах натще).
- Парацетамол є жарознижувальним препаратом вибору в дозі 10–15 мг/кг (не більше 60 мг/добу). *Не рекомендовано використання ацетилсаліцилової кислоти для купування лихоманки, однак слід продовжувати її застосування, якщо препарат був призначений раніше в якості антиагрегантної терапії.*
- Діти, які застосовували постійну терапію при хронічній патології, у тому числі глюкокортикостероїди або інші препарати з пригніченням імунітету, не повинні переривати лікування, якщо інше не рекомендовано лікарем.

Показання до госпіталізації:

- тяжка клінічна картина захворювання і нетиповий перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу, позалікарняної пневмонії;
- діти з групи ризику тяжкого перебігу COVID-19.

1. Ведення COVID-19 у дітей із захворюваннями серцево-судинної системи

У теперішній час немає досліджень, в яких були б описані діти з патологією серцево-судинної системи і COVID-19, а тому й вплив вірусу на цю когорту пацієнтів остаточно не з'ясований.

До групи ризику тяжкого перебігу респіраторних інфекцій, зокрема COVID-19, входять діти з такою патологією серцево-судинної системи:

- єдиний шлуночок (із синдромом гіпоплазії лівих відділів серця, атрезією легеневої артерії, атрезією трикуспідального клапана, подвійним відходженням магістральних судин від правого шлуночка, або пацієнти, які перенесли операцію Норвуда, Блелок—Тауссіг (БТ), Гленна або Фонтена);
- легенева гіпертензія;
- захворювання серця, ускладнені серцевою недостатністю II–IV ФК та зложісними аритміями, при яких постійно застосовується медикаментозна терапія;
- вроджені вади серця з необхідністю кардіохірургічного лікування в найкоротший термін (наростання недостатності кровообігу на фоні максимально можливої медикаментозної терапії), а також 3 місяці після корекції вродженої вади серця;
- синдром гетеротаксії. Гетеротаксія – правобічна або лівобічна транспозиція органів грудної і/або черевної порожнини, включає в себе багато різноманітних порушень, оскільки існує багато варіантів правого / лівого поворотів. Гетеротаксія може бути повною (situs inversus totalis або situs inversus, коли усі внутрішні органи, розташовані зазвичай праворуч, за такої патології розміщені ліворуч і навпаки) або частковою (неповний situs inversus, коли обмежена кількість органів мають транспозицію або situs inversus ambiguous, коли латеральний орган розташований по центру). Частота усіх дефектів латералізації становить приблизно 1:15 000;
- перебіг хвороби Кавасаки, що потребує застосування імуносупресивних препаратів;
- діти після трансплантації серця.

Пацієнти, які раніше перенесли операцію на серці з позитивними результатами, не застосовують жодних лікарських засобів і відносяться до I–II групи здоров'я, а також не належать до вищезазначених категорій високого ризику, мають виконувати основні рекомендації з профілактики.

Особливості діагностики і лікування:

- при об'єктивному огляді, зокрема, оцінці ступеня дихальної недостатності та визначенні тяжкості перебігу COVID-19 (задишка, ціаноз, SatO₂ тощо), необхідно враховувати особливості соматичного статусу, характерного для основного захворювання серцево-судинної системи (зокрема «сині» вроджені вади розвитку серця, висока легенева гіпертензія, термінальна хронічна серцева недостатність тощо).
- при визначенні рівня маркерів міокардіоцитолізу слід враховувати, що при гострому ушкодженні міокарда значно підвищуються рівні тропоніну I (білок регуляції м'язового скорочення), міокардіальної фракції загальної креатинфосфокінази (КФК-МВ), міоглобіну, АСТ (до 8–10 норм). Натрій-уретичні пептиди BNP або NT-proBNP (антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) є біомаркерами міокардіального стресу, що дають змогу об'єктивно діагностувати дисфункцію міокарда з високою аналітичною чутливістю і специфічністю, які часто підвищуються в дітей з тяжкими респіраторними захворюваннями. Клінічна значущість цих змін не з'ясована.
- Необхідний моніторинг показників коагулограми в дітей, які застосовують антикоагулянтну терапію за основним захворюванням, відповідно до чинних рекомендацій, і перехід на більш частий моніторинг у разі розвитку синдрому дисемінованого згортання крові.
- Обов'язкове проведення ЕКГ та Ехо-КГ при госпіталізації до стаціонару усім дітям із патологією серцево-судинної системи.
- На сьогодні немає доказів щодо ризиків застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) при інфікуванні SARS-CoV-2, через що відміна базової фармакотерапії (іАПФ/БРА в поєднанні з бета-блокаторами, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів і діуретиками за потреби) у хворого зі стабільною серцевою недостатністю або в пацієнта з легкими формами COVID-19 (без ураження легень) є необґрунтованою, а при розвитку пневмонії, асоційованої з інфекцією SARS-CoV-2, терапія іАПФ/БРА може бути тимчасово припинена.

1а. Особливості ведення пацієнтів із вродженими вадами серця та магістральних судин

- За наявності показань до хірургічної корекції тієї чи іншої вади у випадках, підозрілих на COVID-19, або наявності підтвердженої інфекції, операція проводиться тільки за життєвими показаннями з дотриманням усіх правил транспортування дитини, забезпечення анестезіологічного супроводу, ізоляції в післяопераційному періоді, а також заходів щодо захисту персоналу.

- При стабільному стані планове оперативне лікування рекомендовано відкласти до закінчення дії карантинних заходів із продовженням консервативного лікування.
- Принципи терапії серцевої недостатності аналогічні вищеописаним.
- 1b. Особливості ведення пацієнтів із порушеннями ритму та провідності серця**
- Підходи до невідкладної терапії при тахі- і брадиаритміях у дітей з COVID-19 не відрізняються від загальноприйнятих, зокрема, немає даних про вищий ризик ураження легень на фоні терапії аміодароном.
- Діти зі спадковими аритмічними синдромами та COVID-19 мають підвищений проаритмічний ризик.
- Пацієнтам із синдромом Бругада показане більш активне лікування лихоманки.
- Пацієнтам із синдромом подовженого інтервалу QT у разі застосування препаратів, які збільшують інтервал QT (зі списком препаратів можна ознайомитися на сайті www.crediblemeds.org), показаний контроль ЕКГ до призначення лікування антивірусними препаратами (лопінавіром, ритонавіром, ремдизивіром), антибактеріальними препаратами (азитроміцином), хлорохіном / гідроксихлорохіном і моніторинг ЕКГ на тлі такого лікування.
- У пацієнтів із підтвердженою / підозрюваною інфекцією COVID-19 рекомендується відкласти усі планові інтервенційні втручання, у тому числі катетерні абляції тахіаритмій та імплантації пристроїв корекції порушень провідності.
- За наявності екстрених і життєвих показань інтервенційні / хірургічні аритмологічні втручання доцільно здійснювати після оцінки ризику і потенційних переваг втручання.
- На час пандемії COVID-19 планові візити пацієнтів для оцінки і корекції роботи імплантованих пристроїв доцільно перенести. Контроль роботи імплантованих пристроїв за можливості здійснювати за допомогою засобів дистанційного моніторингу.

2. Ведення COVID-19 у дітей із захворюваннями дихальної системи

При безсимптомній або легкій формі захворювання в дітей з бронхолегеневою патологією лікування вдома під контролем спеціаліста можливе в разі дотримання усіх рекомендацій і режиму ізоляції.

- **Бронхіальна астма в дітей і COVID-19.** Діти з бронхіальною астмою, які отримують базову терапію, її не припиняють при появі респіраторної симптоматики. Погіршення стану і поява ознак дихальної недостатності потребують термінової госпіталізації і продовження лікування в стаціонарі. На сьогодні існує припущення, що інгаляційна глюкокортикостероїдна терапія в поєднанні з пролонгованими бета-2-адреноміметиками (β_2 -агоністами) чинять позитивний вплив на перебіг коронавірусної інфекції не тільки в дітей з астмою, але й у хворих без астми.
- Дітям із туберкульозом органів дихання, які отримують основний курс терапії, протитуберкульозні препарати не відміняються. Симптоматична терапія призначається відповідно до загальних рекомендацій. Призначення противірусної та антибактеріальної терапії вирішується індивідуально з урахуванням стану дитини.
- Діти з хронічними і вродженими бронхолегеневими захворюваннями (вади розвитку легень, первинна цилиарна дискінезія, муковісцидоз, бронхоектази після перенесених гострих захворювань тощо) продовжують базову терапію при появі респіраторної симптоматики. Особливістю проведення в таких дітей інгаляційної терапії за допомогою небулайзера є застосування фільтра на видиху для попередження інфікування повітря приміщення і ретельна дезінфекція застосованого обладнання. У дітей з муковісцидозом слід обов'язково враховувати флору, що висівається з дихальних шляхів до появи гострого захворювання.

За наявності даних про висівання *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* і метицилін-резистентного золотистого стафілококу (MRSA), у разі появи симптомів гострого респіраторного захворювання, обов'язково застосовуються антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості флори, що висівається.

- **Діти з бронхолегеневою дисплазією (БЛД) належать до групи високого ризику з тяжкого перебігу ГРВІ (особливо викликаних респіраторно-синцитіальним і риновірусом)** мають ризик смерті внаслідок респіраторних ускладнень і потребують обов'язкової госпіталізації. Частина дітей з БЛД мають ускладнення у вигляді хронічної дихальної недостатності, на фоні якої при ГРВІ може розвинути гостра дихальна недостатність, через що пацієнтам із тяжкою і середньотяжкою формами БЛД має проводитися ретельний моніторинг рівня SatO₂ за перших ознак будь-якої ГРВІ, з урахуванням вихідних показників сатурації. Діти, в яких була

припинена киснева терапія, в період вірусної інфекції знову можуть відчувати гіпоксію і потребують кисневої підтримки. Передбачається, що пацієнти з БЛД можуть мати більш тяжкий перебіг COVID-19, особливо при ко-інфекції.

3. Ведення COVID-19 у дітей з ревматичними та аутоімунними захворюваннями

Групи ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19 інфекції в дітей з цією патологією:

- ювенільний артрит із системним початком, особливо за наявності в анамнезі епізодів синдрому активації макрофагів;
- системні захворювання сполучної тканини, особливо такі як системний червоний вовчак, системна склеродермія, які мають інтерстиціальне легеневе ураження;
- будь-які інші ревматичні захворювання, що мають легеневе ураження, такі як АНЦА-асоційовані васкуліти;
- ревматичні захворювання в дітей, які отримують постійну глюкокортикостероїдну терапію;
- ревматичні захворювання в поєднанні з коморбідною патологією, такі як цукровий діабет, а також ревматичні хвороби, що проявляються органами ураженнями (аутоімунний гепатит, гломерулонефрит), особливо за наявності ознак хронічної недостатності органів, як то хронічна хвороба нирок, хронічна печінкова недостатність.

Рекомендації з лікування дітей з ревматичними захворюваннями:

1. Діти з ревматичними хворобами в період пандемії COVID-19 не повинні припиняти планову терапію, призначену лікуючим ревматологом.
2. Доцільно мінімізувати контакти, відмовитися від планових візитів до ревматолога, планових заборів аналізів крові, якщо це не обговорено з лікуючим ревматологом. Пріоритет — за дистанційним обслуговуванням пацієнтів.
3. Дітям, які отримують планову глюкокортикостероїдну терапію та знаходяться в стані ремісії, доцільно обговорити з лікуючим ревматологом можливість подальшого зниження дози глюкокортикостероїдів, якщо це не нашкодить пацієнту.
4. Дітям, які отримують планову імуносупресивну терапію ритуксимабом при стабільному стані, слід обговорити з ревматологом можливість повторних курсів препарату в більш пізній термін, коли ризику інфікування будуть менші.
5. Діти, які знаходяться на замісній терапії внутрішньовенними імуноглобулінами, повинні її продовжувати, оскільки це можливий профілактичний захід при розвитку COVID-19-інфекції.
6. При тяжких варіантах перебігу інфекційного процесу, у тому числі викликаного COVID-19-інфекцією, розглянути терапію високодозним внутрішньовенним імуноглобуліном разом з поточними національними рекомендаціями, як можливу опцію в дітей, які отримують імуносупресивну терапію і не відповідають на терапію, що проводиться.

4. Ведення COVID-19 у дітей із захворюваннями нирок і сечовидільної системи

Передбачувана реалізація залучення нирок у патологічний процес при COVID-19 — це розвиток інтерстиціального нефриту, клінічна картина якого визначається інфекцією. Поки збережені ниркові функції, діагноз часто не встановлюється.

Симптоми цих форм неспецифічні:

- ранній початок — у 3–4 роки, а у 30% — уже на першому році життя;
- інтоксикація;
- біль у животі та / або попереку;
- випадкова знахідка сечового синдрому — гематурія з протеїнурією та абактеріальною лейкоцитурією.

До групи ризику тяжкого перебігу COVID-19 входять діти з такими захворюваннями нирок і сечовидільної системи, при яких доцільна госпіталізація до стаціонару:

- гломерулонефрити, при яких застосовуються глюкокортикостероїди, цитостатична терапія;
- хромосомні і спадкові захворювання, синдроми з ураженням нирок;
- тубулопатії;
- рефлюкс-нефропатія;
- хронічна ниркова недостатність (замісна терапія — гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка).

Принципи терапії загальні, з урахуванням нефротоксичності препаратів. Терапія основного захворювання не відмінюється, дози глюкокортикостероїдів і цитостатичної терапії корегуються лікуючим лікарем, в якого дитина перебуває на диспансерному обліку.

5. Ведення COVID-19 у дітей і підлітків із захворюваннями ендокринної системи

- При хворобах щитоподібної залози без порушення функції у разі діагностики COVID-19 тактика спостереження змінюється. При тиреотоксикозі і застосуванні тиростатиків, враховуючи потенціальну гепатотропну дію деяких препаратів, рекомендованих при COVID-19, слід ретельніше моніторувати функції печінки. При гіпотиреозі і замісній терапії левотироксином показаний контроль рівня тиреотропного гормону при середньотяжкому і тяжкому перебігу COVID-19.
- При гіпокортицизмі наднирників та приєднанні гострого захворювання існують стандартні рекомендації щодо підвищення дози глюкокортикостероїдів. Оскільки на сьогодні не описано особливостей захворювання при поєднанні гіпокортицизму і COVID-19, рекомендуються дії відповідно до протоколу при гіпокортицизмі, зокрема, призначення стрес-доз глюкокортикостероїдів при ризику кризи гострої надниркової недостатності (лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C}$, дегідратація, травма, екстремне оперативне втручання). Доза глюкокортикостероїдів може бути підвищена в 2–5 разів залежно від значущості стресу, а при блюванні, циркуляторних порушеннях рекомендується парентеральне введення.

6. Ведення COVID-19 у дітей і підлітків із цукровим діабетом I типу

Діти з цукровим діабетом (ЦД) 1 типу входять до групи підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Необхідні визначення та обстеження:

- оцінка епідеміологічного анамнезу;
- наявність симптомів інфекції респіраторного тракту, діареї, втрати маси тіла, блювання, запаху ацетону у видихуваному повітрі, патологічного типу дихання, дегідратації, циркуляторних розладів, підвищення температури тіла. Моніторинг глікемії слід проводити частіше, ніж зазвичай (до 10 і більше разів на добу), визначити наявність і рівень кетонів крові або сечі. Такі симптоми, як задишка і слабкість, часто маскують кетоацидоз, тому діагноз пневмонії слід встановлювати за сукупністю клініко-лабораторних даних і результату КТ легень.

Лікування:

- Важливо не припиняти введення інсуліну; при лихоманці та інтоксикації доза інсуліну може бути підвищена і перерозподілена за рахунок збільшення інсуліну короткої дії. Цільова глікемія 4–10 ммоль/л; рівень кетонів крові не має перевищувати 0,6 ммоль/л. Враховуючи підвищений ризик інфекційних захворювань при ЦД 1 типу в цілому, ISPAD рекомендує обмежити контакти дитини з ЦД 1 типу, забезпечити дистанційне навчання і консультування спеціалістами та обмеження показань до госпіталізації.
- Госпіталізація показана при симптомах кетоацидозу, гіперглікемії >14 ммоль/л, яка супроводжується підвищенням кетонів крові $>1,5$ ммоль/л, кетонурією, незважаючи на адекватну інсулінотерапію і гідратацію, а також при показаннях для госпіталізації при COVID-19. Діти з поєднанням ЦД 1 типу і COVID-19 мають бути госпіталізовані до інфекційних відділень стаціонарів, в яких є можливість організувати консультативну допомогу дитячого ендокринолога, включаючи технології телемедицини. При ЦД 1 типу в дітей може розвинутися кетоацидоз, гіпоглікемія, а також приєднання вторинної бактеріальної інфекції.
- Використання з метою лікування COVID-19 противірусних препаратів лопінавіру / ритонавіру може мати гіперглікемічний ефект і знизити чутливість до інсуліну, що потребує підвищення дози інсуліну. Також слід зазначити, що противірусні препарати, гідроксихлорохін, а також рекомендований при тяжких формах препарат тоцилізумаб в якості небажаних побічних ефектів мають гепатотоксичність, що може потенціювати страждання печінки при ЦД 1 типу і вимагає індивідуального рішення щодо призначення в кожному випадку з наступним моніторингом функцій печінки.
- Діти з ЦД 1 типу мають бути забезпечені витратними матеріалами і медикаментами, засобами для проведення самоконтролю на період ізоляції. Оптимально здійснювати регулярний дистанційний моніторинг дитячим ендокринологом. При погіршенні стану, появі нових і незвичних симптомів рекомендується невідкладна організація телемедичної консультації зі спеціалістами профільного експертного центру.

7. Ведення COVID-19 у дітей з онкологічними і гематологічними захворюваннями

Превентивні заходи до госпіталізації:

1. Скринінг кожного пацієнта і членів сім'ї на SARS-CoV-2 до госпіталізації.
2. Діти з температурою $>37,3^{\circ}\text{C}$ тривалістю >3 днів мають бути госпіталізовані до інфекційно-го стаціонару для диференційної діагностики.
3. У разі підозри на COVID-19 слід провести КТ легень і ПЛР-діагностику.
4. Ізоляція пацієнта при підозрюваних і підтверджених випадках.
5. При виключенні інфекції можливе продовження протипухлинної терапії.

COVID-19 у дітей з імуносупресією:

- Подовження інтервалу елімінації вірусу (тривале виділення вірусу), збільшення частоти розвитку пневмонії, обструктивних ускладнень, смертності.
- Схильність прогресування інфекції верхніх дихальних шляхів в інфекцію нижніх дихальних шляхів.
- Маніфестація інфекції можлива одразу з розвитку вірусної пневмонії / брохообструктивного синдрому.
- До групи ризику належать діти молодшого віку з основною хворобою легень або інших респіраторних захворювань.
- Розпізнавання факторів ризику для важкого респіраторного захворювання дає змогу стратифікувати ступінь тяжкості і своєчасно розпочати лікування (табл. 6).

Рекомендації з хіміотерапії:

- Здійснення більш інтенсивного нагляду / лікування дітей з онкологічними захворюваннями; уникати будь-яких можливих переміщень пацієнта з метою зниження ризиків інфікування.
- Індивідуалізація підходу з урахуванням типу онкологічного захворювання, етапу та обсягу протипухлинної терапії.
- Для дітей з нормальним соматичним статусом припустиме продовження хіміотерапії з урахуванням основного захворювання та ризиків його прогресування.
- У дітей зі стабільним захворюванням можна розглянути помірну редукцію інтенсивності хіміотерапії або подовження інтервалів між циклами.
- За можливості – рекомендовано проведення терапії за місцем проживання для виключення додаткових ризиків при транспортуванні пацієнтів.
- Трансплантацію та інтенсивну хіміотерапію не слід відкладати, якщо це єдиний захід врятування пацієнта.

Тактика при підтвердженні COVID-19 у період проведення хіміотерапії в дітей:

1. Оцінка ризику прогресування інфекції дихальних шляхів з урахуванням наведених нижче факторів: Т-клітинна лімфопенія, супутні захворювання легень / серця, ко-інфекція.
2. Оцінка ураження серця: міокардит є рідкісною, але серйозною причиною погіршення стану і смерті в пацієнтів із COVID-19; провести необхідні діагностичні дослідження.
3. Дотримуватися обережності при призначенні інфузійної терапії.
4. Застосування рекомендацій щодо ведення фебрильної нейтропенії в дітей з онкологічними захворюваннями або ведення лихоманки в дітей з онкологічною патологією без нейтропенії.
3. Припинення імуносупресивної терапії, якщо така терапія зменшує кількість лімфоцитів, поки не настане клінічне поліпшення; контроль вірусного навантаження, вірусного кліренсу.
4. Глюкокортикостероїди – не показані для лікування COVID-19, виключення – життєві показання до застосування за основним захворюванням.

Таблиця 6

Фактори ризику прогресування тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів (COVID-19) і фактори ризику летальності в дітей з імуносупресією на тлі онкологічних і гематологічних захворювань

Фактори ризику прогресування інфекцій нижніх дихальних шляхів	Фактори ризику летальності
Лімфопенія, інші цитопенії Вплив легеневи́х токсинів (тютюнового диму, тотальне опромінення тіла у високих дозах) Оцінка за шкалою APACHE II Наявність ко-патогенів Високі дози глюкокортикостероїдів	Застосування стовбурових клітин Киснева залежність Терапія високими дозами глюкокортикостероїдів Цитопенія Оцінка за шкалою APACHE II

5. Спектр рекомендованих протівірусних препаратів: ремдесивір, нітазоксанид, хлорохін (рекомендації постійно оновлюються).

6. Контроль токсичних ефектів при застосуванні протівірусної терапії (табл. 7).

Рекомендації щодо променевої терапії:

- Ризики імуносупресії нижчі, ніж при проведенні системної хіміотерапії.
- Доцільно проведення променевої терапії згідно плану лікування.
- Наступний курс хіміотерапії рекомендовано відкласти.

Рекомендації щодо хірургічного етапу лікування онкологічних хворих:

У разі підозри на COVID-19 або підтвердженої інфекції проводиться тільки за життєвими показаннями з дотриманням усіх правил транспортування пацієнта, забезпечення анестезіологічного супроводу, ізоляції в післяопераційному періоді, а також заходів щодо захисту персоналу.

Таблиця 7

Лікарські засоби, які заборонено або не бажано застосовувати з етіотропною терапією COVID-19¹

Міжнародна непатентована назва (МНН) лікарського засобу	Етіотропна терапія COVID-19		
	лопінавір/ритонавір	хлорохін	гідроксихлорохін
<i>Антиретровірусні препарати²</i>			
Лопінавір/ритонавір	Не можна застосувати	Не бажано	Не бажано
Атазанавір	Не можна застосувати	Не бажано	Не бажано
Саквінавір	Не можна застосувати	Заборонено	Заборонено
Рилпівірин/тенофовір/ емтрицитабін	Не можна застосувати	Заборонено	Заборонено
<i>Антиаритміки</i>			
Аміодарон	Заборонено ³	Заборонено	Заборонено
<i>Антимікробні засоби</i>			
Рифампіцин	Заборонено	Заборонено	Заборонено
Рифапентин	Не бажано ⁴	Заборонено	Заборонено
<i>Дезагреганти</i>			
Апіксабан	Заборонено	Не бажано	Не бажано
Клопідогрель	Заборонено	Не бажано	Не бажано
Ривароксабан	Заборонено	Не бажано	Не бажано
Тикагрелор	Заборонено	Не бажано	Не бажано
<i>Антиконвульсанти</i>			
Карбамазепін	Не бажано	Заборонено	Заборонено
Фенобарбітал	Не бажано	Заборонено	Заборонено
Примідон	Не бажано	Заборонено	Заборонено
<i>Антипсихотичні (нейролептики)</i>			
Кветіапін	Заборонено	Не бажано	Не бажано
Зипрасидон	Заборонено	Заборонено	Заборонено
<i>Снодійні та седативні засоби</i>			
Мідазолам	Заборонено	Дозволено	Дозволено
<i>Протиблювотні</i>			
Домперидон	Заборонено	Не бажано	Не бажано
<i>Діуретичні калій-зберігаючі засоби</i>			
Еплеренон	Заборонено	Дозволено	Дозволено
<i>Антиангінальні засоби</i>			
Івабрадин	Заборонено	Не бажано	Не бажано
Ранолазин	Заборонено	Не бажано	Не бажано
<i>Гіполіпідемічні засоби</i>			
Ловастатин	Заборонено	Дозволено	Дозволено
Симвастатин	Заборонено	Дозволено	Дозволено
<i>Імунодепресивні засоби</i>			
Сиролімус	Заборонено	Не бажано	Не бажано
<i>Глюкокортикостероїди для місцевого застосування</i>			
Будесонід	Заборонено	Дозволено	Дозволено
Флутиказон	Заборонено	Дозволено	Дозволено
<i>Глюкокортикостероїди</i>			
Тріамсинолон	Заборонено	Дозволено	Дозволено

Примітки: Версія 5 (08.04.2020), додаток 5:

1. У таблиці 7 наведено список основних лікарських взаємодій, а з повним переліком можна ознайомитися на сайті: <https://www.covid19-druginteractions.org>.
2. Основні взаємодії хлорохіну і гідроксихлорохіну з антиретровірусними препаратами пов'язані з потенціюванням подовження інтервалу QT і, відповідно, небезпекою фібриляції шлуночків серця, необхідністю частого моніторингу ЕКГ у таких хворих.
3. Заборонено – серйозні лікарські взаємодії, які виключають сумісне призначення цих лікарських засобів.
4. Не бажано – потенційні лікарські взаємодії, які потребують спеціального (прискіпливого) моніторингу, зміни дозування або часу застосування препаратів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. WHO. (2020, February 16–24). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [ВООЗ. (2020, Лютий 16–24). Розподіл хворих по важкості стану за даними ВООЗ]. URL: who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.
2. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J et al. (2020, April 23). SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 382: 1663–1665; published on March 18, 2020, at NEJM.org. [Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J та інші. (2020, Квітень 23). Клініко-епідеміологічна характеристика інфекції, викликаной SARS-CoV-2 у дітей. *N Engl J Med*. 382: 1663–1665, опубліковано 18 березня 2020]. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
3. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020, June 1). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 145 (6). doi: 10.1542/peds.2020–0702.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. (2020, March 12). Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings first update. Technical report. [Технічний звіт щодо заходів інфекційного контролю ECDC]. URL: ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-infection-prevention-and-control-healthcare-settings-march-2020.pdf.
5. WHO. (2019). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control. URL: who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control.
6. WHO. (2020, March 20). Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). URL: [who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](http://who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
7. ICD-10 Version: 2019. (2019). COVID-19, virus identified. [Кодування згідно Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду]. URL: icd.who.int/browse10/2019/en#/U07.1
8. WHO. (2020, May 27). Clinical management of COVID-19. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance on 13 March 2020. [Синдроми, пов'язані з COVID-19 за ВООЗ]. URL: [who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](http://who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
9. Gautret P, Lagier J–C, Parola Ph, Raoult D et al. (2020, March 20). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
10. Zimmermann P, Nigel C. (2020, May). Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 39 (5): 355–368. Accessed March 12, 2020. doi: 10.1097/INF.0000000000002660..
11. Genentech. (2020, March 18). Genentech Initiates Phase III Clinical Trial Of Actemra In Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. URL: <https://www.gene.com/media/press-releases/14841/2020–03-18/genentech-initiates-phase-iii-clinical-t>
12. EAHP. (2020, May). EAHP COVID-19 Resource Centre. [Лікувальні опції, що застосовують в країнах Європи і Світу]. URL: eahp.eu/hr-practice/hospital-pharmacy/eahp-covid-19-resource-centre.
13. Spanish Society of Hospital Pharmacy. (2020, March 19). Hospital pharmacy procedures for the management of antiviral treatment in the new coronavirus sars-cov-2 disease covid-19. URL: eahp.eu/sites/default/files/hospital_pharmacy_procedures_covid-19_march19th.pdf.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Technical report. Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases — When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? URL: ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf.
15. Chen Y, Li L. (2020, May). SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *The Lancet Infectious Diseases*. 20 (5). Published: March 23, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235–8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235–8).
16. WHO. (2019). Country & Technical Guidance — Coronavirus disease (COVID-19). Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. URL: who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance.
17. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, Bao YM, Wang YR, Wang LF, Li H, Zeng JX, Zhang YH, Liu YX, Liu L. (2020, February 17). Retracted: Clinical and Epidemiological Characteristics of 34 Children With 2019 Novel Coronavirus Infection in Shenzhen. 58 (0): 008. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062875/>
18. Prise en charge a l'hopital des enfants atteints de COVID-19. (2020, March 31). Recommandations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19. Belgian Pediatric Covid-19 Task Force. URL: http://gbsvbs.org/fileadmin/user_upload/Unions/PED/Belg_Recomm_COVID_ped_31mar_FR.pdf
19. BPAIIG. (2020, April). BPAIIG Position Statement: Sars-CoV-2 Treatment Guidance. Position Statement: Management of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in pediatric patients in the UK and Ireland. URL: https://www.bpaiig.org/sites/default/files/National_paediatric_COVID19%20treatment%20v1.2_0.pdf

УДК 616/72-002-053.6:575.1+574.2

Н.В. Багацька^{1,2}, В.Є. Нефідова¹

Щодо ролі спадкових та середовищних чинників ризику у формуванні остеоартрозу в підлітків

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
²Харківський державний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.4(108):33-37; doi 10.15574/SP.2020.108.33

For citation: Bagatska NV, Nefidova VE. (2020). On the role of hereditary and environmental risk factors in the formation of osteoarthritis in adolescents. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 33-37. doi 10.15574/SP.2020.108.33.**Мета** — виявити негативні чинники спадковості та середовища в сім'ях підлітків, хворих на остеоартроз (ОА).**Матеріали та методи.** Аналіз родоходів проведено в 94 сім'ях підлітків обох статей, хворих на ОА, віком від 12 до 17 років, які перебували на обстеженні в ДУ «ІОЗДП НАМН». Групу порівняння становили родоходи 75 здорових однолітків без тяжкої мультифакторної патології, обстежених в інституті.**Результати.** На основі генеалогічного аналізу в сім'ях підлітків із ОА визначено негативні перинатальні та постнатальні чинники. Виявлено сімейну агрегацію мультифакторних хвороб у родичів трьох ступенів спорідненості: патологію опорно-рухового апарату, у тому числі ОА; серцево-судинної системи (гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, інсультів та ін.); ендокринної системи (цукрового діабету, хвороб щитоподібної залози, ожиріння); шлунково-кишкового тракту; онкопатології тощо. За наявності ОА в родичів хворих підлітків ризик розвитку захворювання зростає у 21 раз.**Висновки.** Аналіз родоходів у сім'ях підлітків, хворих на ОА, показав, що вагоме значення мають такі показники, як вік матері до 20 років, нефропатія та стимуляція пологової діяльності в матері хворого підлітка, штучне вигодовування дитини, заняття підлітка у спортивних секціях, сімейне накопичення захворювань суглобів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: остеоартроз, підлітки, родоходи, середовищні чинники, спадковість.

On the role of hereditary and environmental risk factors in the formation of osteoarthritis in adolescents

*N.V. Bagatska^{1,2}, V.E. Nefidova¹*¹SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv²V.N. Karasin Kharkiv National University, Ukraine**Purpose** — to identify the negative factors of heredity and environment in families of adolescents with osteoarthritis (OA).**Materials and methods.** Pedigree analysis was conducted in 94 families of adolescents with OA, of both sexes, aged 12 to 17 years, who were examined at the SI «ICANC NAMS». The comparison group consisted of the pedigrees of 75 healthy peers without severe multifactorial pathology, which were examined at the institute.**Results.** On the basis of genealogical analysis conducted in the families of adolescents with OA, negative perinatal and postnatal factors were identified. There was revealed family aggregation of multifactorial diseases in relatives of three degrees of kinship, namely, pathology of the musculoskeletal system, including OA, cardiovascular system (hypertension, coronary heart disease, strokes, etc.), endocrine system (diabetes, thyroid disease, and obesity), gastrointestinal tract, oncopathology, etc. If there is osteoarthritis in relatives of sick adolescents, the risk of developing the disease increased by 21 times.**Conclusions.** The analysis of the pedigrees carried out in the families of adolescents with OA has shown the significance of such indicators as the age of the mother up to 20 years, nephropathy and stimulation of childbirth in the mother of the sick teenager, artificial feeding of the child, occupation of the teenager in sports sections, family aggregation of joint diseases.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: osteoarthritis, adolescents, pedigrees, environmental factors, heredity.

О роли наследственных и средовых факторов риска в формировании остеоартроза у подростков

*Н.В. Багацька^{1,2}, В.Є. Нефідова¹*¹ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», г. Харків²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина**Цель** — выявить негативные факторы наследственности и среды в семьях подростков, больных остеоартрозом (ОА).**Материалы и методы.** Анализ родословных проведен в 94 семьях подростков обоего пола, больных ОА, в возрасте от 12 до 17 лет, которые проходили обследование в ГУ «ІОЗДП НАМН». Группу сравнения составили родословные 75 здоровых сверстников без тяжелой мультифакторной патологии, обследованных в институте.**Результаты.** На основе генеалогического анализа в семьях подростков с ОА определены негативные перинатальные и постнатальные факторы. Выявлена семейная агрегация мультифакторных заболеваний в родословных родственниках трех степеней родства: патология опорно-двигательной системы, включая ОА; сердечно-сосудистой системы (гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульты и т.д.); эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ожирение); желудочно-кишечного тракта; онкопатологии и т.д. При наличии ОА у родственников больных подростков риск развития заболевания возрастал в 21 раз.**Выводы.** Анализ родословных в семьях подростков, больных ОА, показал, что существенное значение имеют такие показатели, как возраст матери до 20 лет, нефропатия и стимуляция родовой деятельности у матери больного подростка, искусственное вскармливание ребенка, занятия подростка в спортивных секциях, семейное накопление заболеваний суставов.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: остеоартроз, подростки, родословные, средовые факторы, наследственность.

Вступ

Проблема остеоартрозу (ОА) на сьогодні залишається надзвичайно актуальною, що зумовлено його значною поширеністю, високою захворюваністю, прогресуючим перебігом та високим ризиком інвалідизації населення [7]. В Україні частота ОА коливається від 13,6% до 41,7% у мешканців різних регіонів і значно збільшується серед дорослого населення [9]. Встановлено, що в патогенезі ОА значну роль відіграють порушення метаболізму сполучнотканинних структур, що більш виражені в осіб жіночої статі та характеризуються змінами в різних ланках імунітету, у зв'язку з чим особливу стурбованість викликає факт зростання частоти розвитку дегенеративних процесів у суглобах серед осіб молодого віку та підлітків [4,5].

Доведено, що ОА є мультифакторним захворюванням, формування якого зумовлене взаємодією багатьох чинників, зокрема генетичних і середовищних [1,2,6,8,11]. Суттєве значення мають конституційні (вік, стать, надлишкова маса тіла, спадковість, репродуктивні особливості) та несприятливі механічні (травми, професійні та побутові шкідливості) чинники. За даними сімейних досліджень визначено, що в сім'ях хворих осіб ОА реєструються вдвічі частіше, ніж серед населення. До того ж ризик виникнення ОА в осіб із вродженими дефектами опорно-рухового апарату збільшується майже у 8 разів, а за наявності надлишкової маси тіла — удвічі [10]. При цьому генетична обумовленість виникнення ОА колінних і кульшових суглобів коливається від 0% до 40,0%. На сьогодні вже не викликає сумніву факт впливу спадкових факторів на формування ОА. Тому визначення негативних факторів ризику має надзвичайно важливе значення для виявлення осіб високого ризику щодо формування ОА для поліпшення якості життя пацієнтів, особливо підлітків.

Мета дослідження — виявити негативні чинники спадковості та середовища в сім'ях підлітків, хворих на ОА.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз родоводів проведено в сім'ях 94 підлітків обох статей, хворих на ОА, віком від 14 до 17 років, які перебували на обстеженні в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМН України»). Групу порівняння становили сім'ї 75 здорових підлітків I та II груп здоров'я. Збір генеалогічного матеріалу здійснено

за П. Харпером відповідно до принципів Гельсінської Декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та чинного законодавства України. Протокол дослідження ухвалено етичним комітетом з біоетики та деонтології ДУ «ІОЗДП НАМН України» для всіх обстежених. Інформовану згоду на проведення генеалогічних досліджень підписано кожним пацієнтом та його батьками.

У родоводах визначено накопичення мультифакторних захворювань серед родичів трьох ступенів спорідненості (перший ступінь — матері, батьки, брати і сестри; другий ступінь — бабусі, дідусі, рідні дядьки й тітки; третій ступінь — прабабусі та прадіди, двоюрідні брати і сестри).

Математичні розрахунки здійснено за допомогою пакету статистичних програм *Excel* і *SPSS Statistics 17.0*. Для визначення вірогідності відмінностей між групами застосовано критерій Стьюдента; розраховано коефіцієнт відношення шансів. Для оцінки прогностичної значущості ознак використано методику неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосуванням інформаційної міри Кульбака. Враховано лише ті показники, інформативність яких перевищувала 0,30. Для оцінки прогнозу виконано послідовне складання прогностичних коефіцієнтів. Сума балів понад +13 свідчила про високу вірогідність виникнення ОА, менше – 13 була ознакою того, що необхідне додаткове обстеження підлітка [3]:

$$PK=10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)},$$

де A_1 — група хворих з ОА,

A_2 — група здорових однолітків,

$P(x_y^i / A_1)$ — імовірність ознаки в підлітків із ОА,
 $P(x_y^i / A_2)$ — імовірність тієї ж ознаки в контрольній групі.

$$I_j = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)} \times 0,5 [P(x_y^i / A_1) - P(x_y^i / A_2)],$$

де I_j — величина загальної інформативності ознаки. У разі $I_j < 0,3$ — результат статистично недостовірний.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що причинами формування хронічних неінфекційних захворювань у дитини можуть бути несприятливі перинатальні та

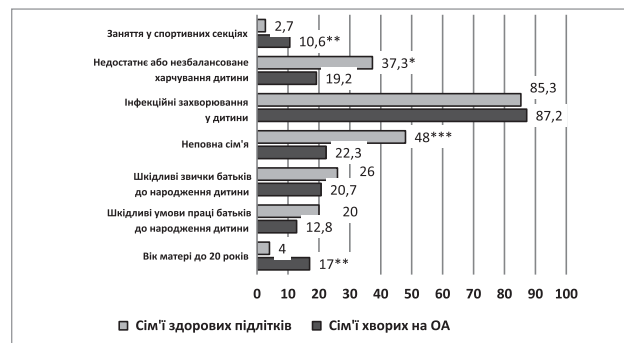
постнатальні чинники, зокрема ускладнений перебіг вагітності та пологів у матерів, загальний стан здоров'я батьків, особливо матері до народження дитини, шкідливі умови праці та звички батьків (вживання алкоголю, паління), низька або надлишкова маса тіла дитини при народженні, вигодування дитини (змішане або штучне), перинатальні та постнатальні стреси, матеріальні умови та психологічні проблеми в сім'ї тощо [2].

У зв'язку з цим особливою значення набуває необхідність визначення негативних чинників середовища та накопичення хронічних неінфекційних захворювань і, зокрема патології суглобів, у сім'ях підлітків з ОА. За результатами генеалогічного аналізу встановлено, що серед постнатальних чинників значущим був вік матері до 20 років ($p < 0,01$) та заняття підлітка у спортивних секціях (легка атлетика, футбол) ($p < 0,01$). При цьому з однаковою частотою в обох групах спостерігалися шкідливі умови праці та шкідливі звички батьків до народження дитини, наявність інфекційних захворювань у дітей. Неповні сім'ї ($p < 0,001$) та недостатнє або незбалансоване харчування ($p < 0,05$) частіше визначалося у здорових однолітків (рис. 1).

Встановлено, що патологічний перебіг вагітності визначався з однаковою частотою у матерів хворих і здорових підлітків. Але гестоз І половини вагітності частіше виявлявся у матерів здорових підлітків, тоді як таке тяжке порушення вагітності, як нефропатія, превалювало в матерів хворих на ОА; загроза переривання вагітності в 1,25 раза також переважала в матерів хворих підлітків (рис. 2).

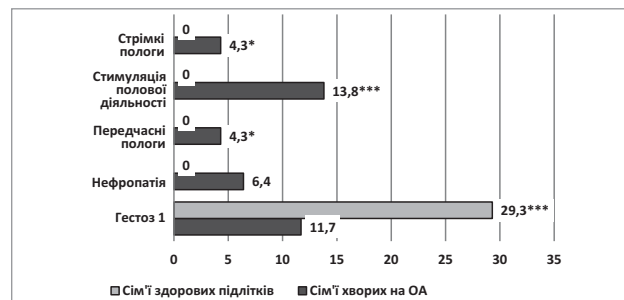
У матерів підлітків обох груп патологічні пологи виявлялися з однаковою частотою (43,6% у матерів підлітків з ОА проти 45,3% у матерів здорових підлітків), але передчасні (4,3%) та стрімкі (4,3%) пологи, стимуляція пологової діяльності (13,8%) вірогідно частіше спостерігалася в матерів хворих підлітків. Серед обстежених хворих середня маса тіла при народженні в дитини з ОА становила 3318,62 г проти 3332,53 г у здорових підлітків, тобто маса тіла дитини при народженні в обох групах не мала суттєвих відмінностей. Дистрес-синдром при народженні також визначався з однаковою частотою в обстежених обох груп. Третина хворих на ОА були на штучному вигодуванні, що майже втричі перевищувало частоту у здорових осіб.

Застосування неоднорідної секвенціальної процедури Вальда дало змогу визначити нега-



Примітка: вірогідність відмінностей: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 1. Негативні чинники, що визначалися в сім'ях підлітків, хворих на остеоартроз, %



Примітка: вірогідність відмінностей: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 2. Чинники, що визначалися в матерів підлітків, хворих на остеоартроз, %

тивні чинники в сім'ях підлітків з ОА. Серед проаналізованих показників суттєве значення мали спадкова обтяженість щодо ОА, вік матері до 20 років, що може обумовлюватися незрілістю її репродуктивної системи, нефропатія та стимуляція пологової діяльності в матері хворого підлітка, штучне вигодування дитини, заняття спортом підлітка, яке може спричинити значне перенавантаження на організм дитини. Розрахунок індивідуального прогнозу для хворого з

Таблиця 1

Негативні чинники середовища та спадковості в сім'ях підлітків з остеоартрозом

Ознака	Наявність ознаки	ПК	Інф.
Нефропатія у матері	є немає	+8,7 -0,3	0,3
Стимуляція пологової діяльності у матері	є немає	+10,5 -0,6	0,8
Штучне вигодування дитини	є немає	+4,8 -1,1	0,6
Неповна сім'я	є немає	-3,3 +1,8	0,7
Деструктивна сім'я	є немає	-6,8 +1,1	0,8
Вік матері до 20 років	є немає	+8,1 -0,1	0,3
Заняття підлітка спортом (легка атлетика, футбол)	є немає	+6,0 -0,4	0,3
Спадкова обтяженість щодо ОА	є немає	+6,8 -3,8	2,7

Примітка: ПК – прогностичний коефіцієнт; Інф. – інформативність ознаки.

Таблиця 2

Частота захворювань суглобів у родичів підлітків з остеоартрозом

Категорії родичів	Загальна кількість, n	Із них родичів із патологією суглобів		Вірогідність, P
		n	M±m, %	
Батьки пробандів:	180	37	20,6±3,0	>0,05
татусі	90	17	18,9±4,1	
матері	90	20	22,2±4,4	
Сибси пробандів:	58	7	12,1±4,3	>0,05
брати	33	4	12,1±5,7	
сестри	25	3	12,0±6,5	
Прабатьки пробандів:	336	74	22,0±2,3	<0,001
дідусі	169	20	11,8±2,5	
бабусі	167	54	32,3±3,6	
Тітки+дядьки:	237	13	5,5±1,5	>0,05
дядьки	120	5	4,2±1,8	
тітки	117	8	6,8±2,3	
Двоюрідні сибси	237	8	3,4±1,2	<0,001
брати	121	7	5,8±2,1	
сестри	116	1	0,9±0,9	

Таблиця 3

Частота мультифакторної патології в родичів трьох ступенів спорідненості з пробандом

Патологія в родовадах хворих підлітків	Ступінь спорідненості з пробандом						Усього
	перший (n=238)		другий (n=573)		третій (n=237)		
	n	M, %	n	M, %	n	M, %	
Патологія суглобів (у тому числі ОА)	44	18,5***	87	15,2***	8	3,4***	139
Серцево-судинні захворювання	51	21,4***	205	35,8***	8	3,4***	264
Ендокринні захворювання	21	8,8	48	8,42	4	7,9	73
Захворювання шлунково-кишкового тракту	54	22,7***	82	14,3***	12	5,1***	148
Онкопатологія	13	5,5***	79	13,8***	1	0,4***	93
Усього	183	76,9***	501	87,4***	33	13,9***	717

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 вірогідність відмінностей за t-критерієм.

ОА, який вперше звернувся до лікаря, засновано на простому роздільному підсумку позитивних і негативних прогностичних коефіцієнтів. При досягненні прогностичного порогу (+13... і більше) питання щодо прогнозу вирішено. Якщо в процесі підсумку прогностичних коефіцієнтів не досягнуто жодного з двох порогів, то зроблено висновок – «невизначена відповідь». При цьому необхідно продовжити обстеження підлітка з ОА для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за підлітком протягом 3–4 місяців, що дасть змогу визначити певну прогностичну відповідь (табл. 1).

Тобто середовищні чинники є тим пусковим механізмом, що може спричинити прояв спадкової схильності до вивченої патології, що й обумовило необхідність оцінки агрегації мультифакторної патології в сім'ях підлітків, хворих на ОА. Спадкова схильність щодо ревматичних захворювань у сім'ях хворих з ОА становила 74,4% (22,9% у сім'ях здорових підлітків, p<0,001). Аналогічні значення визначалися в обох групах і при виявленні спадкової схильності щодо ОА (63,8% у сім'ях хворих на ОА проти 13,3% у сім'ях здорових підлітків, p<0,001). Передача патологічних ознак в сім'ях хворих підлітків вірогідно частіше визначалася як по обох лініях одночасно (38,98%), так

і окремо по материнській лінії (38,98%) порівняно з батьківською лінією (22,3%, p<0,01).

Серед 238 родичів першого ступеня спорідненості захворювання суглобів реєструвалися у 37 (20,6%) батьків та у 10,3% рідних братів і сестер; серед 573 родичів другого ступеня спорідненості – у 22,02% родичів (бабусь, дідусів, дядьків, тіток); серед 237 родичів третього ступеня спорідненості (двоюрідних сибсів) – у 12,1% родичів. Захворювання суглобів, у тому числі ОА, переважно визначалися в родичів другого та третього ступенів спорідненості, причому в бабусь вірогідно частіше, ніж у дідусів, та у двоюрідних братів порівняно з двоюрідними сестрами (табл. 2).

Серед захворювань мультифакторної природи в родичів першого і другого ступенів спорідненості з пробандом вірогідно частіше реєструвалися захворювання суглобів, патологія серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту, онкопатологія порівняно з родичами третього ступеня спорідненості (табл. 3).

Загальна частота неінфекційних захворювань вірогідно частіше реєструвалася в родичів першого і другого ступенів, ніж у родичів третього ступеня спорідненості, що, можливо, пов'язано, по-перше, з їхнім молодим віком; по-друге, з відсутністю даних про найстаріших родичів, які також нале-

жать до цієї категорії осіб. Розрахунок відношення шансів у формуванні ОА в сім'ях хворих підлітків порівняно з частотою ОА в родичів здорових дітей свідчив, що за наявності ОА в родичів хворих ризик розвитку захворювання зростає у 21 раз порівняно з частотою в родичів здорових підлітків. Отже, множинний вплив чинників середовища на організм дитини, що має спадкову схильність до будь-якої патології, може сприяти формуванню цього захворювання, в тому числі ОА. Слід відзначити, що підлітки, у яких діагностували остеоартроз, знаходяться під наглядом дитячих ревматологів до 18 років, а за наявності прогресування хвороби після 18 років повинні звертатися до дорослих ревматологів. У здорових підлітків протягом життя може сформуватися будь-яка мультифакторна хвороба, в тому числі й остеоартроз. За наявності хворих родичів на ОА в сім'ях здорових підлітків їх відносять до групи підвищеного ризику щодо формування остеоартрозу.

Висновки

Таким чином, аналіз родоводів у сім'ях підлітків, хворих на ОА, дав змогу встановити,

що серед негативних чинників вагоме значення мають перинатальні та постнатальні (вік матері до 20 років, нефропатія та стимуляція пологової діяльності в матері хворого підлітка, штучне вигодування дитини, заняття підлітка у спортивних секціях). Вагомий вплив на формування ОА в підлітків має сімейне накопичення хвороб суглобів, у тому числі ОА. За наявності ОА в родичів хворих ризик розвитку захворювання зростає у 21 раз. Визначено сімейне накопичення інших мультифакторних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості: серцево-судинної системи (гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, інсультів та ін.), ендокринної системи (цукрового діабету, хвороб щитоподібної залози, ожиріння), шлунково-кишкового тракту, онкопатології тощо.

Перспективи подальших досліджень. Планується проаналізувати результати генеалогічних даних у сім'ях хворих на ОА залежно від обтяженої спадковості щодо патології опорно-рухового апарату та ОА.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Cristina Rodriguez—Fontenla, Manuel Calaza, Evangelos Evangelou, Ana M Valdes, Nigel Arden, Francisco J Blanco et al. (2016). Assessment of Osteoarthritis Candidate Genes in a Meta-analysis of 9 Genome—Wide Association Studies. *Arthritis & Rheumatism*: 1–26. doi 10.1002/art.38300.
- Halstian AH. (2016). Rol' nasledstvennosti i sredy v formirovanii zdorov'ya cheloveka. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. [Галстян АГ. (2016). Роль наследственности и среды в формировании здоровья человека. *Современные проблемы науки и образования*]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25084>.
- Hubler EV, Henkyn AA. (1973). *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh*. L: Medytsyna: 141. [Гублер ЕВ, Генкин АА. (1973). Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л: Медицина: 141].
- Mustafin RN, Khusnutdinova EK. (2015). Molekulyarny'e mekhanizmy razvitiya osteoartroza. *Lechebnoe delo*. 3: 86–92. [Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. (2015). Молекулярные механизмы развития остеоартроза. *Лечебное дело*. 3: 86–92].
- Osteoartroz u pidlitkiv: diahnostyka, mekhanizmy rozvytku, likuvannia. Za red. MM Korenieva, IS Lebets, NS Shevchenko. (2015). Kh: KhNU imeni VN Karazina: 176. [Остеоартроз у підлітків: діагностика, механізми розвитку, лікування. За ред. ММ Коренева, ІС Лебець, НС Шевченко. (2015). Х: ХНУ імені ВН Каразіна: 176].
- Reynard LN, Barter MJ. (2020). Osteoarthritis year in review 2019: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 28 (3): 275–284. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.010.
- Salter DM, Su SL, Lee HS. (2014). Epidemiology and genetics of osteoarthritis. *Med. Sci*. 34: 252–259. doi: 10.4103/1011–4564.147251.
- Shapovalova DA, Tyurin AV, Khusnutdinova EK, Khusainova RI. (2017). Recent advances in genetics of osteoarthritis. *Medical Genetics*. 16 (2): 3–10. [Шаповалова ДА, Тюрин АВ, Хуснутдинова ЭК, Хусаинова РИ. (2017). Современные представления о генетике остеоартроза. *Медицинская генетика*. 16 (2): 3–10].
- Shuba NM, Voronova TD, Dubkova AG, Khambir TS, Krylova AS, Gulenko OI. (2018). A modern view of the pathogenesis of osteoarthritis and the choice of effective symptomatic slow action anti-inflammatory drugs in terms of recent recommendations. *Medicine of Ukraine*. 1 (217): 12–19. [Шуба НМ, Воронова ТД, Дубкова АГ, Хамбір ТС, Крилова АС, Гуленко ОІ. (2018). Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій. *Ліки України*. 1 (217): 12–19].
- Tsurko VV. (2006). Osteoartroz: patohenez, klynuka, lechenye. *Lechashchyi Vrach*. [Цурко ВВ. (2006). Остеоартроз: патогенез, клініка, лікування. *Лікувальний Врчч*]. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?id=25802>.
- Zabello TV, Myromanov AM, Myromanova NA. (2015). *Geneticheskiye aspekty razvitiya osteoartroza. Fundamentalnye yssledovaniya*. 1–9: 1970–1976. [Забелло ТВ, Мироманов АМ, Мироманова НА. (2015). Генетические аспекты развития остеоартроза. *Фундаментальные исследования*. 1–9: 1970–1976]. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38463>.

Відомості про авторів:

Багацька Наталія Василівна — д.біол.н., проф., зав. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»; проф. каф. генетики та цитології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-4335-7224>

Нефідова Валентина Євгенівна — к.біол.н., ст.н.с. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-6383-2205>

Стаття надійшла до редакції 12.02.2020 р., прийнята до друку 01.06.2020 р.

Н.Г. Порохня

Прогнозування розвитку недостатності мітрального клапана у дітей з інфекційним і ревматичним ендокардитами

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 38-44. doi 10.15574/SP.2020.108.38

For citation: Porokhnia NG. (2020). Prediction of development of mitral valve insufficiency in children with infectious rheumatic endocarditis. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 38-44. doi 10.15574/SP.2020.108.38

Набуті вади серця є сучасною медико-соціальною проблемою, оскільки вже в дитячому віці можуть призводити до хронічної серцевої недостатності, а в подальшому — до формування стійкої непрацездатності та передчасної смерті в дорослих. При цьому основними причинами набутих вад серця в дитячому віці є гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) та інфекційний ендокардит (ІЕ). Ревматичні вади серця в більшості країн світу є найчастішою причиною летальних наслідків при серцево-судинних захворюваннях у вікових групах до 35 років, перевищуючи показники смертності від ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Незважаючи на те, що за останні десятиріччя частота ГРЛ різко зменшилась, проблема ускладнень захворювання залишається актуальною.

Мета — розробити прогностичні таблиці розвитку недостатності мітрального клапана (НМК) в дітей у дебюті ревматичної атаки та при ІЕ на початку захворювання для запобігання несприятливому перебігу захворювання, а також для профілактики розвитку набутої вади серця з формуванням хронічної серцевої недостатності і розвитком інвалідності.

Матеріали та методи. Обстежено 57 дітей, із них 26 — з ІЕ та НМК, 31 — із ревматичним ендокардитом. Контрольну групу становили 30 дітей без НЕК. Усім дітям проведено доплерокардіографію, електрокардіографію, загальноклінічні та біохімічні аналізи.

Результати. На основі послідовного аналізу Вальда та оцінки інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака з поправкою Єйтса на безперервність розроблено діагностичну таблицю прогнозування розвитку НМК. Оцінено діагностичний коефіцієнт та загальну інформативність клінічних, лабораторних даних, доплерокардіографічних показників клапанної серцевої гемодинаміки та коефіцієнта ультразвукової щільності ($K_{\text{уш}}$) ендокарда, мітрального (Мт) клапана та його структур. Виявлено, що найвищу прогностичну інформативність розвитку НМК у дітей з ревматичним ендокардитом при ГРЛ мали термін існування Мт-регургітації та об'єм Мт-регургітації, дуючий систолічний шум на верхівці серця, титр АСЛ-О, ступінь Мт-регургітації, індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації, гостра стрептококова інфекція за 2 тижні до маніфестації ревмокардиту в анамнезі. Найбільш прогностично значущі ознаки для розвитку НМК при ІЕ: систолічний шум органічного характеру на верхівці серця, ступінь Мт-регургітації, індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації і підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка, об'єм Мт-регургітації, підвищення $K_{\text{уш}}$ передньої стулки Мт-клапана, підвищення $K_{\text{уш}}$ задньої стулки Мт-клапана. Застосування розроблених прогностичних таблиць із вірогідністю помилки $\leq 5\%$ дало змогу прогнозувати розвиток НМК у дітей з ревматичним ендокардитом при ГРЛ і в дітей з ІЕ.

Висновки. Таким чином, застосування розроблених діагностичних і прогностичних критеріїв полегшило комплексну оцінку і визначення клінічних, лабораторних та ехокардіографічних ознак запального ураження клапанів, а також імовірності розвитку недостатності клапанів серця у хворих дітей з ревматичним та інфекційним ендокардитом. Це сприяло підвищенню якості первинної діагностики, прогнозуванню захворювання та дало змогу призначити адекватну індивідуальну терапію.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекційний ендокардит, гостра ревматична лихоманка, недостатність мітрального клапана.

Prediction of development of mitral valve insufficiency in children with infectious rheumatic endocarditis

N.G. Porokhnia

SE «Dnipropetrovsk medical academy of HM of Ukraine», Dnipro

Acquired heart defects are a modern medical and social problem, because even in childhood they can lead to chronic heart failure, and in the future — to the development of persistent disability and premature death of adults. In this case, the main causes of acquired heart defects in childhood are acute rheumatic fever (ARF) and infectious endocarditis (IE). In most countries of the world rheumatic heart defects remain the most common cause of deaths from cardiovascular diseases in the age groups under 35 years old, exceeding mortality rates from coronary heart disease and arterial hypertension. Despite the fact that over the past decades the frequency of ARF has sharply decreased, the problem of complications of the disease remains relevant.

Purpose — to develop prognostic tables for the development of mitral valve insufficiency (MVI) in children at the onset of rheumatic fever and in infectious endocarditis at the onset of the disease in order to prevent the adverse course of the disease, acquired heart disease, development of chronic heart failure and disability.

Materials and methods. 57 children were examined, 26 of them with infectious endocarditis with mitral valve insufficiency, 31 with rheumatic endocarditis. The control group included 30 children without mitral valve insufficiency. All children underwent Doppler echocardiography, electrocardiography, general clinical and biochemical analyses.

Results. Based on a sequential Wald analysis and an assessment of the information content of signs according to the calculated Kullback's measure with Yeats' correction, a diagnostic table for predicting mitral valve insufficiency was developed. Diagnostic coefficient and general informational content of clinical, laboratory data, dopplerocardiographic parameters of valvular hemodynamics and echometric parameters of ultrasonic density of the endocardium, mitral (Mt) valve and its structures were evaluated. It turned out that the highest predictive information content of the development of MVI in children with rheumatic endomyocarditis in acute rheumatic fever had periods of mitral regurgitation and volume of Mt-regurgitation, blowing systolic murmur at the heart apex, ASL-O titer, degree of Mt-regurgitation, index of minute volume of Mt-regurgitation, acute streptococcal infection 2 weeks before the manifestation of rheumatic heart disease in the anamnesis. The most prognostically significant for the development of MVI in IE were the following: systolic murmur of organic origin at the heart apex, the degree of Mt regurgitation, the index of minute volume of Mt-regurgitation, and the increase in the coefficient of ultrasonic density ($C_{\text{уш}}$) of the endocardium of the posterior wall of the left ventricle, the volume of Mt-regurgitation, increased $C_{\text{зад}}$ of the anterior cusp of the mitral valve, increased $C_{\text{уд}}$ of the posterior cusp of the Mt-valve. The use of the developed prognostic tables with a probability of error of $\leq 5\%$ made it possible to predict the development of insufficiency of mitral valve in children with rheumatic endomyocarditis in acute rheumatic fever and in children with infectious endocarditis.

Conclusions. Thus the use of developed diagnostic and prognostic criteria facilitated a complex assessment and definition of clinical, laboratory and echocardiographic signs of inflammatory lesion of the valves, likelihood of development of valve failure in sick children with rheumatic and infectious endocarditis which contributed to increase of quality improvement of primary diagnostics, defining of disease prognosis and enabled to administer adequate individual therapy.

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

No conflict of interest were declared by the author.

Key words: infectious endocarditis, acute rheumatic fever, mitral valve insufficiency.

Прогнозирование развития недостаточности митрального клапана у детей с инфекционным и ревматическим эндокардитами

Н.Г. Порохня

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

Приобретенные пороки сердца являются современной медико-социальной проблемой, потому что уже в детском возрасте могут приводить к хронической сердечной недостаточности, а в дальнейшем — к формированию стойкой нетрудоспособности и преждевременной смерти взрослых. При этом основными причинами приобретенных пороков сердца в детском возрасте остаются острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и инфекционный эндокардит (ИЭ). Ревматические пороки сердца в большинстве стран мира являются наиболее частой причиной летальных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях в возрастных группах до 35 лет, превышая показатели смертности от ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Несмотря на то, что за последние десятилетия частота ОРЛ резко уменьшилась, проблема осложнений заболевания остается актуальной.

Цель — разработать прогностические таблицы развития недостаточности митрального клапана (НМК) у детей в дебюте ревматической атаки и при ИЭ в начале заболевания для предупреждения неблагоприятного течения заболевания, профилактики развития приобретенного порока сердца с формированием хронической сердечной недостаточности и развитием инвалидности.

Материалы и методы. Обследовано 57 детей, из них 26 — с ИЭ с НМК, 31 — с ревматическим эндокардитом. Контрольную группу составили 30 детей без НМК. Всем детям проведено доплерэхокардиографию, электрокардиограмму, общеклинические и биохимические анализы.

Результаты. На основании последовательного анализа Вальда и оценки информативности признаков по рассчитанной мере Кульбака с поправкой Йейтса на непрерывность разработана диагностическая таблица прогнозирования НМК. Оценены диагностический коэффициент и общая информативность клинических, лабораторных данных, доплерэхокардиографических показателей клапанной гемодинамики и эхометрических показателей ультразвуковой плотности эндокарда, митрального (Мт) клапана и его структур. Наиболее высокую прогностическую информативность развития НМК у детей с ревматическим эндокардитом при ОРЛ имели сроки существования Мт-регургитации и объем Мт-регургитации, дующий систолический шум на верхушке сердца, титр АСЛ-О, степень Мт-регургитации, индекс минутного объема Мт-регургитации, острая стрептококковая инфекция за 2 недели до манифестации ревмокардита в анамнезе. Наиболее прогностически значимыми для развития НМК при ИЭ были по значимости: систолический шум органического характера на верхушке сердца, степень Мт-регургитации, индекс минутного объема Мт-регургитации и повышение коэффициента ультразвуковой плотности ($K_{пл}$) эндокарда задней стенки левого желудочка, объем Мт-регургитации, повышение $K_{пл}$ передней створки митрального клапана, повышение $K_{пл}$ задней створки Мт-клапана. Использование разработанных прогностических таблиц с вероятностью ошибки $\leq 5\%$ позволило прогнозировать развитие НМК у детей с ревматическим эндокардитом при ОРЛ и у детей с ИЭ.

Выводы. Таким образом, использование разработанных диагностических и прогностических критериев облегчило комплексную оценку и определение клинических, лабораторных и эхокардиографических признаков воспалительного поражения клапанов, а также вероятности развития недостаточности клапанов сердца у больных детей с ревматическим и инфекционным эндокардитом. Это способствовало повышению качества первичной диагностики, определению прогноза заболевания и позволяло назначить адекватную индивидуальную терапию.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, острая ревматическая лихорадка, недостаточность митрального клапана.

Вступ

Набуті вади серця є сучасною медико-соціальною проблемою, оскільки вже в дитячому віці можуть призводити до хронічної серцевої недостатності, а в подальшому — до формування стійкої непрацездатності та передчасної смерті в дорослих. При цьому основними причинами набутих вад серця в дитячому віці є гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) та інфекційний ендокардит (ІЕ) [5,6]. Ревматичні вади серця в більшості країн світу залишаються найчастішою причиною летальних наслідків при серцево-судинних захворюваннях у вікових групах до 35 років, перевищуючи показники смертності від ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Незважаючи на те, що за останні десятиріччя частота ГРЛ різко зменшилась, проблема ускладнень захворювання залишається актуальною [1,2,4].

Мета дослідження — розробити прогностичні таблиці розвитку недостатності митрального клапана (НМК) у дітей в дебюті ревматичної атаки та при інфекційному ендокардиті (ІЕ) на початку захворювання для запобігання несприятливому перебігу захворювання, а також для профілактики розвитку

набутої вади серця з формуванням хронічної серцевої недостатності і розвитком інвалідності.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 57 дітей, із них 26 — з ІЕ та НМК, віком від 1 місяця до 17 років, серед яких було 10 дівчаток і 16 хлопчиків, 31 — з ревматичним ендокардитом, віком від 6 до 17 років, серед яких було 28 дівчаток та 3 хлопчики, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіоревматології Дніпропетровської обласної клінічної лікарні.

Для визначення особливостей клінічного перебігу ІЕ в цьому дослідженні хворих розподілено на дві підгрупи залежно від фону і основного захворювання: підгрупа з ІЕ без супутньої вродженої вади серця (ВВС) і підгрупа дітей з ІЕ на тлі ВВС (яким не проводили оперативну корекцію ВВС, а також діти після оперативного лікування через 6 місяців і більше).

Підгрупу дітей з ІЕ без фонові ВВС становили 16 (62%) хворих із бактеріальним сепсисом. До підгрупи з ІЕ на тлі ВВС увійшли 10 (38%) хворих, з яких 2 (20%) дитини не були прооперовані, бо мали дефект міжпередсердної перетинки і дефект міжшлуночкової перетинки

невеликих розмірів, гемодинамічно незначущих, які на момент захворювання не потребували оперативної корекції.

Аналіз частоти випадків осередків хронічної інфекції і супутніх захворювань у хворих на ІЕ показав таке: найбільш значущими були хронічний тонзиліт і карієс як у дітей без ВВС (31% і 38% відповідно), так і в дітей на тлі ВВС (по 20%). Часті ангіни в анамнезі (3 рази на рік) були тільки в групі дітей з ІЕ без ВВС. Вірогідніше, це обумовлено тим, що серед хворих з ІЕ на тлі ВВС переважали діти грудного і молодшого віку. Хворі на ІЕ на тлі ВВС частіше відносилися до групи дітей, які часто хворіють, що свідчило про розвиток імуносупресії.

У підгрупі дітей з ІЕ без ВВС було більше випадків хронічного гінгівіту і карієсу, що, своєю чергою, збільшило кількість стоматологічних втручань, які зачіпають ясна, періапикальну ділянку зуба або порушують цілісність слизової оболонки ротової порожнини, унаслідок чого виникли епізоди транзиторної бактеріємії. У дітей цієї підгрупи повсякденна бактеріємія (жування, чищення зубів), вірогідніше, була частішою і тривалішою через хронічний осередок інфекції в ротовій порожнині, який також є фактором ризику ІЕ. Також у дітей з ІЕ не було захворювань нирок (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит).

У групі дітей із ревматичним ендокардитом спостерігалися такі осередки хронічної інфекції та супутні захворювання: хронічний тонзиліт — 94%, аденоїди — 13%, часті ангіни — 48%, хронічний гінгівіт — 3%, карієс — 32%, часті респіраторні захворювання — 16%, захворювання нирок (хронічний пієлонефрит, гострий гломерулонефрит) — 13%. Сімейний анамнез у хворих на ревмокардит у 70% випадків був обтяжений за серцево-судинними захворюваннями. Так, у 7% хворих найближчі родичі страждали на ревматичні захворювання, у 20% випадків родичі хворих мали ішемічну хворобу серця, у 38% — гіпертонічну хворобу, а в 5% — тяжкі алергічні та аутоімунні захворювання (бронхіальна астма, екзема, системні захворювання сполучної тканини, гломерулонефрит).

Контрольну групу становили 30 дітей без НМК віком від 5 до 17 років, що мешкали в м. Дніпро та Дніпропетровській області. Усім дітям проведено доплерехокардіографію (ДоплерЕхоКГ), електрокардіографію (ЕКГ), загальноклінічні та біохімічні аналізи.

Ехо-КГ на сьогодні залишається першим за значенням методом візуалізації серця. Трансто-

ракальне ультразвукове обстеження серця проведено на ультразвуковому сканері «Acuson CV70» (фірма «Siemens», Німеччина) датчиком із частотою 5 мГц, обладнаного імпульсним, безперервним і кольоровим доплером, у М- та 2D-режимах із застосуванням доплера в імпульсному режимі (PW) за стандартною методикою.

Оцінку ультразвукової щільності оболонок серця (ендо-, міо- та перикарда) та його структур із визначенням коефіцієнта ультразвукової щільності ($K_{уш}$) здійснено шляхом опрацювання ультразвукових сканограм серця за допомогою комп'ютерної програми. Порівняння отриманих таким чином даних із наявними кількісними нормативами $K_{уш}$ оболонок серця та його структур дало змогу оцінити ступінь виразності змін конкретної аналізованої серцевої структури за величиною сигмальних відхилень: $\pm 1,65$ SD — відсутність змін; 1,66–3,0 SD — помірні зміни; 3,1–5,0 SD — значні зміни; $> 5,0$ SD — різкі зміни. Отримані дані дали змогу суттєво об'єктивізувати діагностику запального ураження оболонок серця в обстежених хворих.

Оцінку ультразвукової щільності Мт-клапана та його структур у серці обчислено за формулою:

$$K_{уш} = 1/n \sum A$$

де $K_{уш}$ — коефіцієнт ультразвукової щільності, ум. од.;

A — ультразвукова щільність крапок аналізованої області, ум. од.;

n — кількість крапок у ділянці вимірювання Мт-клапана або підклапанних структур лівого шлуночка.

$K_{уш}$ виміряно у стандартних зонах Мт-клапана і підклапанних структур лівого шлуночка.

Усі обстеження проведено відповідно до стандартів біоетики, схвалено етичним комітетом КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня». На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення прогностичних факторів розвитку НМК у дітей з ревматичним ендоміокардитом при ГРЛ сформовано групи залежно від наявності або відсутності НМК: 1) діти з НМК ($n=15$); 2) діти без НМК ($n=5$). Для виявлення провідних анамнестичних, клінічних і ехокардіографічних прогностичних фак-

Таблиця 1

Прогностичні фактори розвитку недостатності мітрального клапана в дітей з ревматичним ендоміокардитом при гострій ревматичній лихоманці

Фактор ризику	Градація ознаки	ДК	I
Термін існування Мт-регургітації (міс.)	3–6 >6	-7,3 9,2	6,052
Об'єм Мт-регургітації (мл)	I до 10 II–III 11–50	-7,3 9,2	6,051
Дуючий систолічний шум на верхівці серця (міс.)	3-6 >6	-7,3 9,2	6,05
Титр АСЛ-О (МО/мл)	≥200 <200	9,2 -7,3	6,049
Ступінь Мт-регургітації	I II–III	-4,8 8,5	3,99
Індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації (л/хв/м ²)	<0,5 0,5–1,0 ≥1,1	-3 -4,8 7,5	3,01
Гостра стрептококова інфекція (гострий тонзилофарингіт, скарлатина) за 2 тижні до маніфестації ревмокардиту	Так Ні	7,5 -3,2	2,5
Підвищення $K_{уц}$ ендокарда міжшлуночкової перетинки в лівому шлуночку	Ні Помірне Значне Різде	-3,5 -4,8 -3 6,4	2,11
Індекс об'єму Мт-регургітації (мл/м ²)	<10 ≥10	-2,6 7	1,92
Підвищення $K_{уц}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка	Ні Помірне Значне Різде	1,2 3,7 -1,8 -4,8	0,8

Примітка. Знак «+» свідчить про розвиток НМК, знак – про відсутність НМК.

торів розвитку НМК застосовано послідовний аналіз Вальда та оцінку інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака (I) з поправкою Єйтса на безперервність. Оцінено діагностичний коефіцієнт (ДК) та загальну інформативність (I) клінічних, лабораторних даних, ДопплерЕхоКГ-показників клапанної серцевої гемодинаміки та ехометричних показників ультразвукової щільності ендокарда, Мт-клапана та його структур. Інформативними вважали ознаки з коефіцієнтом $I \geq 0,8$.

Установлено, що високу прогностичну інформативність ($I > 6,0$) мали: термін існування та об'єм Мт-регургітації, дуючий систолічний шум на верхівці серця, титр АСЛ-О ($I = 6,05$). Прогностичне значення мали також ступінь Мт-регургітації ($I = 3,99$), індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації ($I = 3,01$), гостра стрептококова інфекція (гострий тонзилофарингіт, скарлатина) за 2 тижні до маніфестації ревмокардиту в анамнезі ($I = 2,5$). Менш прогностично значущими були підвищення $K_{уц}$ ендокарда міжшлуночкової перетинки в лівому шлуночку ($I = 2,11$) та індекс об'єму Мт-регургітації ($I = 1,92$), (табл. 1).

Підставляючи отримані під час обстеження хворого діагностичні симптоми в таблицю,

знайдено відповідні їм ДК. При сумі ДК +13 спрогнозовано імовірність розвитку НМК у хворих на ревматичний ендоміокардит при ГРЛ з імовірністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумі +20 імовірність прогнозу становила 99% ($p < 0,01$). При сумі -13 прийнято гіпотезу про відсутність розвитку НМК з імовірністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумі -20 імовірність помилки була $\leq 1\%$ ($p < 0,01$). При сумі в межах від -13 до +13 зроблено висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»). У моделі застосовано показники з $p < 0,05$, а також з $p < 0,1$, враховуючи невелику кількість хворих і базуючись на даних клінічного обстеження і результатах інших дослідників.

Для демонстрації застосування прогностичної таблиці наведено клінічний випадок.

Хвора Л., 15 років, медична карта стаціонарного хворого № 12329. Клінічний діагноз «Гостра ревматична лихоманка: ендоміокардит, вальвуліт мітрального клапана, поліартрит. Серцева недостатність I ст. Функціональний клас за NYHA II».

При клінічному та ДопплерЕхоКГ-обстеженні в дебюті захворювання виявлено такі

прогностичні фактори ризику розвитку НМК і відповідні їм діагностичні коефіцієнти:

- гостра стрептококова інфекція (гострий тонзилофарингіт, скарлатина) за 2 тижні до маніфестації ревмокардиту: так (+7,5);
- дуючий систолічний шум на верхівці серця: протягом 3–6 міс. (-7,3);
- титр АСЛ-О: ≥ 200 (+9,2);
- ступінь Мт-реургітації: II (+8,5);
- індекс хвилинного об'єму Мт-реургітації (л/хв/м²): 0,5–1,0 (-4,8);
- об'єм Мт-реургітації (мл): 11–50 (+9,2);
- індекс об'єму Мт-реургітації (мл/м²): ≥ 10 (+7);
- термін існування Мт-реургітації: 3–6 міс. (-7,3);
- підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка: ні (+1,2);

— підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда міжпередсердної перетинки в лівому шлуночку: значне (-3).

Результат: сума ДК=20,2.

За допомогою діагностичної процедури прогнозовано імовірність розвитку НМК у хворі Л. із ревматичним ендокардитом у дебюті ГРЛ з імовірністю помилки $\geq 1\%$ ($p < 0,01$). Після проведеної етіопатогенетичної терапії проведено контрольне клініко-ехокардіографічне обстеження через 6 місяців, за результатами якого: клінічні і ехокардіографічні ознаки НМК відсутні, залишковий крайовий фіброз стулок мітрального клапана — позитивний результат.

Для визначення прогностичних факторів розвитку НМК у хворих з ІЕ сформовано альтернативні групи: 1) діти з ІЕ та НМК без вроджених вад серця ($n=6$); 2) діти з ІЕ без НМК без вроджених вад серця ($n=6$). За допомогою

Таблиця 2

Прогностичні фактори розвитку недостатності мітрального клапана у хворих з інфекційним ендокардитом

Фактор ризику	Градація ознаки	ДК	I
Систолічний шум органічного характеру на верхівці серця	Так	10,4	8,67
	Ні	-10,4	
Ступінь Мт-реургітації	I	-5,6	5,031
	II–III	9,5	
Індекс хвилинного об'єму Мт-реургітації (л/хв/м ²)	<1,0	-9,5	5,03
	$\geq 1,1$	5,6	
Підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка	Ні	-8,5	3,44
	Помірне	7	
	Значне або різке	1,8	
Об'єм Мт-реургітації (мл)	I до 10	-3,4	2,98
	II–IV >10	8,5	
Збільшення порожнини лівого шлуночка на ЕхоКГ (Дд/Т)	Так	8,5	2,97
	Ні	-3,4	
Підвищення $K_{\text{уш}}$ передньої стулки Мт-клапана	Ні	-6	2,67
	Помірне	0,1	
	Значне або різке	7	
Індекс об'єму мітральної реургітації (мл/м ²)	<10	-4	2,5
	≥ 10	6	
Підвищення $K_{\text{уш}}$ переднього папілярного м'яза Мт-клапана	Ні	7	1,72
	Помірне	-1,8	
	Значне	-4,8	
Підвищення $K_{\text{уш}}$ задньої стулки Мт-клапана	Ні	-4,8	1,65
	Помірне	-3	
	Значне	4	
Наявність вегетацій на клапанних структурах Мт-клапана	Так	7	1,50
	Ні	-2	
Підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда міжлуночкової перетинки в лівому шлуночку	Ні	-3	1,3
	Помірне або значне	4,8	
Гіпертрофія міжлуночкової перетинки на ЕхоКГ (Тп/Т, см/м ²)	Так	3	1,0
	Ні	-3	
Підвищення $K_{\text{уш}}$ заднього папілярного м'яза Мт-клапана	Ні	1,2	0,9
	Помірне або значне	-4,8	
Фракція Мт-реургітації (%)	<10	-4,8	0,8
	10–30	0,1	
	31–50	4,8	

Примітка. Знак «+» свідчить про розвиток НМК, знак «-» про відсутність НМК.

послідовного аналізу Вальда та оцінки інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака (I) з поправкою Єйтса на безперервність розраховано діагностичний коефіцієнт (ДК) та загальну інформативність (I) клінічних, лабораторних даних, ДопплерЕхоКГ-показників клапанної серцевої гемодинаміки та ехометричних показників ультразвукової щільності ендокарда, Мт-клапана та його структур. Інформативними вважали ознаки з коефіцієнтом $I \geq 0,8$.

Найбільш прогностично значущими при ІЕ були такі фактори ризику розвитку НМК: систолічний шум органічного характеру на верхівці серця (I=8,67), ступінь Мт-регургітації (I=5,03), індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації (I=5,03) і підвищення $K_{уц}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка (I=3,44). Наступні за значущістю — об'єм Мт-регургітації (I=2,98), підвищення $K_{уц}$ передньої стулки Мт-клапана (I=2,67), підвищення $K_{уц}$ задньої стулки Мт-клапана (I=1,65). Меншу прогностичну цінність мали підвищення $K_{уц}$ ендокарда міжшлуночкової перетинки в лівому шлуночку (I=1,3), (табл. 2).

Підставляючи отримані під час обстеження хворого діагностичні симптоми в таблицю, знайдено відповідні їм ДК. При сумі ДК +13 спрогнозовано імовірність розвитку НМК у хворих на ІЕ з імовірністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумі +20 — імовірність прогнозу становила 99% ($p < 0,01$). При сумі -13 прийнято гіпотезу про відсутність імовірності розвитку НМК з імовірністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумі -20 — імовірність помилки була $\leq 1\%$ ($p < 0,01$). При сумі в межах від -13 до +13 зроблено висновок про недостатність інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»). У моделі застосовано показники з $p < 0,05$, а також з $p < 0,1$, враховуючи невелику кількість хворих і базуючись на даних клінічного обстеження і результатах інших дослідників.

Таким чином, нами визначено додаткові інформативні прогностичні критерії розвитку НМК при ІЕ в дітей, які включали Допплер ЕхоКГ-показники ступеня і об'єму Мт-регургітації та ехометричні показники ультразвукової щільності ендокарда лівого шлуночка та Мт-клапана.

Для демонстрації застосування прогностичної таблиці наведено клінічний випадок.

Хвора А., 16 років, медична карта стаціонарного хворого № 16957. Клінічний діагноз «Інфекційний ендокардит, підгострий перебіг.

Відрив хорд передньої стулки мітрального клапана. Серцева недостатність II-A ст. Функціональний клас за NYHA III».

При клінічному та ДопплерЕхоКГ-обстеженні виявлено такі прогностичні фактори ризику розвитку НМК та відповідні їм діагностичні коефіцієнти:

- систолічний шум органічного характеру на верхівці серця: так (+10,4);
- ступінь Мт-регургітації: III (+9,5);
- індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації ($л/хв/м^2$): $\geq 1,1$ (+5,6);
- об'єм Мт-регургітації (мл): 11–50 (+8,5);
- індекс об'єму Мт-регургітації ($мл/м^2$): ≥ 10 (+6);
- підвищення $K_{уц}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка: ні (-3,4);
- підвищення $K_{уц}$ ендокарда міжшлуночкової перетинки в лівому шлуночку: ні (-3);
- збільшення порожнини лівого шлуночка на ЕхоКГ ($Дд/Т$, $см/м^2$): так (+8,5);
- гіпертрофія міжшлуночкової перетинки на ЕхоКГ ($Тп/Т$, $см/м^2$): так (+3);
- підвищення $K_{уц}$ передньої стулки Мт-клапана: значне (+7);
- підвищення $K_{уц}$ задньої стулки Мт-клапана: помірне (-3);
- підвищення $K_{уц}$ переднього папілярного м'яза: ні (+7);
- підвищення $K_{уц}$ заднього папілярного м'яза: значне (-4,8);
- фракція Мт-регургітації (%): 31–50 (+4,8);
- наявність вегетацій на клапанних структурах Мт-клапана: ні (-2).

Результат: сума ДК=54,1.

За допомогою діагностичної процедури спрогнозовано імовірність розвитку НМК у хворої А. з інфекційним ендокардитом з імовірністю помилки $\geq 1\%$ ($p < 0,01$). При динамічному клінічному спостереженні в дитини сформувалася тяжка НМК III ст.

Обговорення

Визначення найбільш інформативних діагностичних клініко-ехокардіографічних критеріїв пошкодження Мт-клапана серця, які (за даними нашого дослідження і літературними даними) найчастіше залучаються до патологічного процесу і призводять до розвитку НМК, є важливими для ранньої діагностики і своєчасного попередження розвитку набутих вад серця в дітей [3,7].

Крім клініко-анамнестичних і лабораторних даних, нами визначено додаткові інформативні

прогностичні критерії розвитку НМК у дітей з ревматичним ендоміокардитом при ГРЛ, які включали ДопплерЕхоКГ-показники об'єму Мт-регургітації та ехометричні показники ультразвукової щільності ендокарда лівого шлуночка.

Можливість прогнозування розвитку НМК, який найчастіше пошкоджується в дебюті ревматичної атаки при ГРЛ, а також при ІЕ на початку захворювання, за допомогою показників, отриманих при ДопплерЕхоКГ-обстеженні дає змогу спрямувати лікувальні заходи на запобігання несприятливому перебігу захворювання, передусім для профілактики набутих вад серця і формування хронічної серцевої недостатності з розвитком інвалідності вже в дитячому віці [1,5].

Діагностично значущими показниками пошкодження Мт-клапана в дітей при ІЕ з найбільшою загальною інформативністю, за нашими даними, були показники ультразвукової щільності ендокарда лівого шлуночка, задньої стулки МТ-клапана і підклапанних структур: підвищення $K_{\text{уш}}$ задньої стулки Мт-клапана, наявність вегетацій на клапанних структурах Мт-клапана, підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда міжшлуночкової перетинки в лівому шлуночку, гіпертрофія міжшлуночкової перетинки на Ехо-КГ, підвищення $K_{\text{уш}}$ заднього папілярного м'яза Мт-клапана, фракція Мт-регургітації, індекс хвилинного об'єму Мт-регургітації, а також наявність систолічного шуму органічного характеру на верхівці серця.

Найбільш значущими прогностичними факторами розвитку НМК у дітей з ревматичним ендоміокардитом при ГРЛ, за нашими даними, були деякі клінічні і лабораторні показники: термін існування та об'єм, ступінь, індекс хвилинного об'єму та індекс об'єму Мт-регургітації; дуочий систолічний шум на верхівці серця, титр АСЛ-О; гостра стрептококова інфекція за 2 тижні до маніфестації ревмокардиту; підвищення $K_{\text{уш}}$ ендокарда задньої стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перетинки в лівому шлуночку.

Використання розроблених прогностичних таблиць з імовірністю помилки <5% дало змогу прогнозувати розвиток НМК у дітей з ревматичним ендоміокардитом при ГРЛ та у дітей з ІЕ.

Висновки

Таким чином, застосування розроблених діагностичних і прогностичних критеріїв полегшує комплексну оцінку і визначення клінічних, лабораторних та ехокардіографічних ознак запального ураження клапанів, а також імовірності розвитку недостатності клапанів серця у хворих дітей з ревматичним та інфекційним ендоміокардитом. Це сприяє підвищенню якості первинної діагностики, визначенню прогнозу захворювання і дає змогу призначити адекватну індивідуальну терапію.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C et al. (2012). Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 125 (25): 3127–3132.
2. Berezhny VV, Marushko TV, Marushko YuV. (2013). Clinical rheumatology of childhood. Kyiv: 266. [Бережний ВВ, Марушко ТВ, Марушко ЮВ. (2013). Клінічна ревматологія дитячого віку. Київ: 266].
3. Chen X, Sun D, Yang J, Feng W. (2011). Preoperative assessment of mitral valve prolapse and chordae rupture using real time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 28 (9): 1003–1010.
4. Chi N-H, Chou N-K, Yu Y-H et al. (2014). Heart transplantation in end-stage rheumatic heart disease — Experience of an endemic area. *Circulation*. 78 (8): 1900–1907.
5. Dziak GV. (2009). Acute rheumatic fever. Principles of diagnostics and treatment. *Modern medical technologies*. 1: 59–61. [Дзяк ГВ. (2009). Острая ревматическая лихорадка. Принципы диагностики и лечения. Сучасні медичні технології. 1: 59–61].
6. Honchar MO. (2014). Topical issues of diagnostics and monitoring of cardio-vascular disorders in children after cardiosurgical treatment of congenital heart diseases. *Child health*. 3: 138–142. [Гончар МО. (2014). Проблемні питання діагностики та моніторингу серцево-судинних розладів у дітей після кардіохірургічного лікування вроджених вад серця. Здоров'я ребенка. 3: 138–142].
7. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL. (2008). Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *Rheumatology*. 35 (2): 224–229.

Відомості про авторів:

Порохня Наталія Григорівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 13; тел.: (0562) 392-399. <https://orcid.org/0000-0002-5260-5541>.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2020 р.; прийнята до друку 08.06.2020 р.

УДК 616.98:578.823.91]-053.3/4-074-036(477.64)

Н.В. Воробйова¹, О.В. Усачова¹, Т.Б. Матвєєва²

Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області

¹Запорізький державний медичний університет, Україна

²КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 45-52. doi 10.15574/SP.2020.108.45

For citation: Vorobiova NV, Usacheva OV, Matveeva TB. (2020). Modern clinical and laboratory features of the course of rotavirus infection in young children in Zaporozhye region. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 45-52. doi 10.15574/SP.2020.108.45

Ротавірусна інфекція посідає особливе місце в структурі захворюваності дітей як в Україні, так і в усьому світі, викликаючи тяжкі дегідратуючі гастроентерити переважно в дитячому віці до 5 років. Практично кожна дитина до п'ятирічного віку переносить ротавірусну інфекцію незалежно від раси та соціально-економічного статусу. А це робить таку інфекцією актуальною проблемою сучасної педіатрії та диктує необхідність її поглибленого вивчення.

Мета — вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції в дітей раннього віку; визначити фактори, що впливають на його тяжкість.

Матеріали та методи. Проаналізовано перебіг ротавірусної інфекції в 57 дітей віком від 1 міс. до 24 міс., які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту визначено за шкалою Везікарі та виражено в балах (від 1 до 20).

Результати. Діти віком від 12 міс. до 24 міс. становили більшість досліджуваної групи — 47,3%, достовірно перевищуючи частку дітей віком до 6 міс. — 22,8% (p=0,01). У більшості (70,2%) хворих ротавірусна інфекція перебігала в тяжкій формі із сумарною кількістю 15,00 [13,00; 16,00] балів за шкалою Везікарі. 52,6% дітей мали ускладнення хвороби, серед яких домінував вторинний ацетонемічний синдром. Захворювання достовірно тяжче перебігало в дітей віком від 12 міс. до 24 міс., сумарний показник балів у яких становив 13,5 [12,00; 15,00], проти 10,00 [8,00; 15,00] у дітей віком до 6 міс. (p=0,04) та 12 [10,00; 15,00] у хворих від 6 до 12 міс. Клінічними параметрами, що оцінювалися як тяжкі за шкалою Везікарі та обумовлювали тяжкий перебіг хвороби, були тривалість діареї (≥6 днів — 82,14% дітей), максимальна частота випорожнень на добу (≥6 разів — 69,6% дітей) та гіпертермія (піретична температура тіла — 45,8% дітей). Серед коморбідної патології у хворих при тяжкому перебігу ротавірусної інфекції достовірно частіше, ніж у дітей із нетяжкою її формою, виявляли харчову алергію та atopічний дерматит — відповідно у 40% і 11,8% дітей (p<0,05).

Висновки. Ротавірусна інфекція перебігає в тяжкій формі у дітей раннього віку та в більшості випадків має ускладнення. Предикторами її тяжкого перебігу є вік дітей від 12 міс. до 24 міс. і наявність в анамнезі харчової алергії та atopічного дерматиту.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, діти раннього віку, шкала Везікарі.

Modern clinical and laboratory features of the course of rotavirus infection in young children in Zaporozhye region

N. V. Vorobiova¹, O. V. Usacheva¹, T. B. Matveeva²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

²Zaporizhzhya Regional Infectious Clinical Hospital, Ukraine

Rotavirus infection occupies a special place in the structure of children's morbidity both in Ukraine and around the world, causing severe dehydrating gastroenteritis mainly in children less than five years of age. Almost every child under the age of five carries a rotavirus infection regardless of race and socio-economic status, which makes it an urgent problem in pediatrics and necessitates its in-depth study.

Purpose — To study the clinical and laboratory features of the rotavirus infection course in young children and determine the factors that affect its severity.

Materials and methods. The analysis of the course of rotavirus infection in 57 children aged 1–24 months who were hospitalized in Zaporizhzhya Regional Infectious Clinical Hospital was performed. The severity of rotavirus gastroenteritis was determined according to the Vesikari scale and expressed in points (from 1 to 20).

Results. Children aged 12–24 months accounted for most of the study group — 47.3%, significantly exceeding the number of children under the age of 6 months — 22.8% (p=0.01). In most patients (70.2%) rotavirus infection proceeded in a severe form with a total amount of 15.00 [13.00; 16.00] points on the Vesikari scale. 52.6% of children had complications of the disease, among which the secondary acetone syndrome dominated. The disease was significantly more severe in children aged 12–24 months. Their total score was 13.5 [12.00; 15.00], against 10.00 [8.00; 15.00] in children under the age of 6 months (p=0.04) and 12 [10.00; 15.00] in patients aged 6–12 months. Clinical parameters that were assessed as severe by the Vesikari scale and caused a severe course of the disease were the duration of diarrhea (≥6 days — 82.1% of children), the maximum number of stools per day (≥ 6 times — 69.6% of children) and hyperthermia (pyretic body temperature — 45.8% of children). Such comorbid pathology as food allergy and atopic dermatitis was significantly more often detected in children with severe rotavirus infection compared with patients with a mild illness — 40% versus 11.8% of children, respectively (p<0.05).

Conclusions. Rotavirus infection is severe in young children and in most cases has complications. Predictors of its severe course are the age of children 12–24 months and the presence of such comorbid pathology as food allergies and atopic dermatitis.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: rotavirus infection, young children, Vesikari scale.

Современные клинико-лабораторные особенности течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста в Запорожской области

Н.В. Воробьева¹, Е.В. Усачева¹, Т.Б. Матвеева²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²КНП «Областная инфекционная клиническая больница» Запорожского областного совета, Украина

Ротавирусная инфекция занимает особое место в структуре заболеваемости детей как в Украине, так и во всем мире, вызывая тяжелые дегидратирующие гастроэнтериты в основном у детей в возрасте до 5 лет. Практически каждый ребенок до пятилетнего возраста переносит ротавирусную инфекцию независимо от расы и социально-экономического статуса. Это делает данную инфекцию актуальной проблемой современной педиатрии и диктует необходимость ее углубленного изучения.

Цель — изучить клинико-лабораторные особенности течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста; определить факторы, влияющие на его тяжесть.

Материалы и методы. Проанализировано течение ротавирусной инфекции у 57 детей в возрасте от 1 мес. до 24 мес., находившихся на стационарном лечении в КНП «Областная инфекционная клиническая больница» Запорожского областного совета. Тяжесть течения ротавирусного гастроэнтерита определена по шкале Везикари и выражена в баллах (от 1 до 20).

Результаты. Дети в возрасте от 12 мес. до 24 мес. составили большинство исследуемой группы — 47,3%, достоверно превышая процент детей в возрасте до 6 мес. — 22,8% ($p=0,01$). У большинства (70,2%) больных ротавирусная инфекция протекала в тяжелой форме с суммарным количеством 15,00 [13,00; 16,00] баллов по шкале Везикари. У 52,6% детей отмечались осложнения болезни, среди которых доминировал вторичный ацетонемический синдром. Заболевание достоверно тяжелее протекало у детей в возрасте от 12 мес. до 24 мес., суммарный балльный показатель которых составлял 13,5 [12,00; 15,00] против 10,00 [8,00; 15,00] у детей в возрасте до 6 мес. ($p=0,04$) и 12 [10,00; 15,00] у больных второго полугодия жизни от 6 мес. до 12 мес. Клиническими параметрами, которые оценивались как тяжелые по шкале Везикари и обуславливали тяжелое течение болезни, были продолжительность диареи (≥ 6 суток — 82,14% детей), максимальная частота стула в сутки (≥ 6 раз — 69,6% детей) и гипертермия (пиретическая температура тела — 45,8% детей). Среди коморбидной патологии у больных при тяжелом течении ротавирусной инфекции достоверно чаще, чем у детей с нетяжелой ее формой, выявляли пищевую аллергию и атопический дерматит — соответственно у 40% и 11,8% детей ($p<0,05$).

Выводы. Ротавирусная инфекция протекает в тяжелой форме у детей раннего возраста и в большинстве случаев имеет осложнения. Предикторами ее тяжелого течения является возраст детей от 12 мес. до 24 мес. и наличие в анамнезе пищевой аллергии и атопического дерматита.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети раннего возраста, шкала Везикари.

Вступ

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються актуальною проблемою системи охорони здоров'я через високий рівень поширеності, тяжкий перебіг і пов'язані з цим суттєві фінансові витрати. Щороку у світі реєструється приблизно 2,39 млрд випадків діарейних захворювань, з яких 957,5 млн припадає на дітей перших 5 років життя [6]. Діарейні захворювання є основною причиною смертності дітей в усьому світі, на частку цих захворювань припадає близько 8% усіх смертей серед дітей віком до 5 років [7,13]. Останнім часом зросла частка вірусних збудників захворювання, лідером серед яких є ротавірус. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі реєструється 180 млн гастроентеритів ротавірусної етіології [10].

Ротавірусна інфекція (РВІ) є основною причиною тяжких дегідратуючих гастроентеритів у дітей віком до 5 років і, незважаючи на глобальне впровадження вакцинації проти цієї інфекції у світі, залишається причиною понад 200 тис. смертей щороку [3,5]. За даними ВООЗ, практично кожна дитина протягом перших 5 років життя переносить РВІ незалежно від раси та соціально-економічного статусу [4,9]. Однак понад 90% летальних випадків від РВІ серед дітей до 5 років припадає на країни з низьким і середнім рівнями доходу [12].

За даними сучасних досліджень, тяжкий перебіг ротавірусних гастроентеритів із розвитком дегідратації спостерігається переважно в групі дітей віком від 6 міс. до 24 міс., що обумовлює шпиталізацію 65–85% дітей першого року життя. До 43% шпиталізованих дітей мають тяжкість перебігу РВІ понад 15 балів за шкалою Везикари, 27% — потребують прове-

дення парентеральної регідратації [1,2]. Крім того, на сьогодні РВІ є однією з основних причин внутрішньолікарняних діарей [1,9]. Ротавірус є основним етіологічним агентом нозокоміальної діареї (31–87%) у дітей віком до 5 років у більшості Європейських країн [4].

За даними МОЗ України, протягом 2017–2018 рр. зареєстровано 104 500–120 587 випадків діарейних захворювань, в етіологічній структурі яких превалював ротавірус (17 517–18 142 випадків). За даними (2016 р.) Глобальної мережі епіднадзора за ротавірусною інфекцією (ГМЕР), до якої входить 7 країн — членів Європейського регіону, в Україні у 34% дітей віком до 5 років, шпиталізованих із приводу гострої діареї, виявлено ротавірус у фекаліях за допомогою імуноферментного аналізу [14].

Мета дослідження — вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції в дітей раннього віку; визначити фактори, що впливають на його тяжкість.

Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження серед 57 дітей віком від 1 міс. до 24 міс. із РВІ, що перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому кишковому відділенні КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради з 01.09.2019 по 10.03.2020. До групи спостереження не включено дітей із вродженою або хронічною патологією шлунково-кишкового тракту, вродженим або набутих імунодефіцитом. Діагноз РВІ підтверджено виявленням антигену ротавірусу у фекаліях пацієнтів імунохроматографічним методом за допомогою тест-систем СІТО TEST ROTA. Поряд із клінічним обстеженням, яке включало аналіз інтенсивності та динамічних змін основних

клінічних проявів хвороби, дітям групи дослідження проведено загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (визначення печінкових проб, креатиніну, сечовини, глюкози, електролітів), аналіз сечі на наявність кетонів, титр, копроцитограму. Відсутність патогенної кишкової флори виявлено за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій. Для визначення якісного та кількісного складу умовно-патогенної мікрофлори (УПФ) дітям групи спостереження проведено дозований посів фекалій.

На першому етапі роботи проаналізовано перебіг РВІ в дітей віком до 2 років за наведеними ознаками.

Тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей визначено за допомогою шкали Везикарі, яка включає 7 параметрів (максимальну кількість випорожнень та епізодів блювання за добу, тривалість діареї та блювання, виразність лихоманки, дегідратації та необхідність стаціонарного лікування), кожний з яких оцінено від 1 до 3 балів [11]. За сумарною кількістю балів: <7 балів — легкий перебіг; 7–10 балів — середньотяжкий; 11–20 балів — тяжкий перебіг РВІ.

Для з'ясування особливостей перебігу тяжкої форми РВІ та предикторів її формування в подальшому проведено порівняння важливих клініко-лабораторних ознак у групах із тяжким і нетяжким (легким і середньотяжким) перебігом РВІ.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою програми «STATISTICA for Windows 13» (Stat Soft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Через відхилення від нормального закону розподілення показників для обробки результатів у дослідженні використано методику непараметричної статистики, де Me — медіана, IQR — міжквартильний розмах (Q_{25} – Q_{75}). Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками у двох незалежних групах застосовано критерій Манна–Уїтні. Статистичну значущість різниці між групами для порівняння частотних характеристик визначено за допомогою критерію χ^2 . Достовірно значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У віковій структурі в групі спостереження переважали діти віком від 12 до 24 міс. — 47,3% (27/57), порівняно з дітьми віком від 6 міс. до 12 міс. — 29,8% (17/57) і дітьми віком до 6 міс. — 22,8% (13/57), ($p=0,01$ між віковими групами 1–6 міс. і 12–24 міс. за критерієм χ^2).

За даними анамнезу дітей групи спостереження, у більшості (37 (64,9%) дітей) РВІ перебігала на тлі коморбідної патології. Так, майже в половини (45,6%) хворих відмічалася залізодефіцитна анемія (ЗДА) легкого і середнього ступеня тяжкості, у 18 (31,6%) дітей — обтяжений алергологічний анамнез (у вигляді харчової алергії та atopічного дерматиту), у 6 (10,5%) хворих — прояви рахіту, у 2 (3,5%) дітей — білково-енергетичну недостатність (БЕН) легкого ступеня, у 2 (3,5%) хворих — вроджені вади серця (ВВС). Слід зазначити, що у 23 (40,3%) дітей досліджуваної групи виявлено супутні запальні захворювання респіраторного тракту та ЛОР-органів.

Переважає більшість дітей групи дослідження (46 (80,7%) дітей були госпіталізовані протягом перших 2 діб від початку захворювання), інші 11 (19,3%) хворих — на 3-тю добу РВІ.

Серед перших симптомів хвороби батьки найчастіше зазначали появу лихоманки (32 (56,1%) дитини) і рідких випорожнень (38 (66,7%) випадків). Так, у 15 (26,3%) дітей РВІ починалася виключно з діареї, у 13 (22,8%) — із сукупності цих симптомів, у 9 (15,8%) — виключно з гіпертермії. Інші варіанти маніфестації хвороби, такі як блювання, відмічалися рідше (20 (35%) дітей): 7% дітей у першу добу хвороби мали виключно блювання, 10,5% — блювання та лихоманку, 10,5% — блювання та діарею. Лише в 7% дітей вже на 1-шу добу захворювання одночасно спостерігалися лихоманка, блювання та рідкі випорожнення.

У таблиці 1 наведено характеристику провідних симптомів РВІ, з якої видно, що одним з основних найчастіших (98% випадків) клінічних проявів РВІ була діарея. В абсолютній більшості (96,5%) хворих вона з'являлася протягом перших 2 діб хвороби, у середньому на 1,00 [1,00; 2,00] добу і тривала 8,50 [6,50; 10,00] діб. Випорожнення характеризувалися як рідкі, водянисті або кашкоподібні, інколи з кислим запахом, неперетравленими шматочками їжі. У 49 (85,9%) дітей у випорожненнях виявлялися домішки слизу та зелені, у 9 (15,7%) дітей — крові. Слід зазначити, що абсолютна більшість із них (відповідно 81,6% і 100%) перенесла мік-

Таблиця 1

Характеристика основних симптомів ротавірусної інфекції в дітей групи спостереження (n=57)

Симптом	Абс. (%)	Характеристика		Тривалість, діб (Me [Q25; Q75])
		максимальне значення, рази на добу (Me [Q25; Q75])	день максимального прояву, доба (Me [Q25; Q75])	
Діарея	56 (98)	7,00 [500; 10,00] рази на добу	3,00 [2,00; 5,00]	8,50 [6,50; 10,00]
Лихоманка	48 (84)	38,80 [38,15; 39,20] °C	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]
Блювання	35 (61)	3,00 [2,00; 4,00] рази на добу	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]

стваріант РВІ, що може свідчити на користь активізації УПФ із приєднанням колітичного синдрому при цьому. У більшості (36 (63,1%)) дітей групи дослідження діарейний синдром супроводжувався явищами метеоризму та флагуленції, кишковими кольками, які в 1,6 рази частіше спостерігалися в дітей віком до 6 міс. (у 84,6% випадків) порівняно з дітьми від 12 міс. (51,8% випадків), що, на нашу думку, пов'язано з більшою виразністю синдрому мальабсорбції вуглеводів у хворих цієї вікової категорії (p=0,04).

У 84% дітей РВІ перебігала із синдромом лихоманки, що з'являлася вже на 1-шу добу захворювання в більшості з них (66,7%). Максимальних значень температура тіла досягала переважно (у 75% спостережень) у перші 2 доби хвороби. У більшості випадків фіксувалася фебрильна і піретична гіпертермія (відповідно у 47,9% і 29,1% дітей). Тривалість лихоманки не перевищувала 3 діб у 79,1% хворих

і в середньому становила 2,00 [2,00; 3,00] доби. Максимальна тривалість лихоманки (6 діб) відмічалася у 3 (6,2%) дітей, в яких паралельно з РВІ були прояви гострого респіраторного захворювання з ураженням нижніх дихальних шляхів.

Третім за частотою виявлення в дітей досліджуваної групи був синдром блювання — у 35 (64%) дітей. Слід зазначити, що в більшості з них (20 (57%) пацієнтів) блювання виникло вже на 1-шу добу хвороби. Максимальної виразності цей синдром досягнув на 2,00 [1,00; 3,00] добу РВІ та був відносно нетривалим — 1,00 [1,00; 2,00] доба. В абсолютній більшості (33/94%) хворих тривалість блювання не перевищувала 3 доби.

Аналіз копроцитограм, проведених у гострий період хвороби, свідчив про явища ферментопатії в більшості дітей досліджуваної групи. Так, у незначній та помірній кількості в 75,4% дітей у фекаліях виявлялася перетравлена клітковина, у 49,1% — нейтральний жир, у 21% — крохмаль, у 17,5% — жирні кислоти; у 56,1% хворих знайшли йодофільну флору. Підвищення референтних значень лейкоцитів та еритроцитів у копроцитограмі, що є проявом запального процесу нижніх відділів ШКТ, фіксувалися тільки у 8 (14%) хворих, які перенесли РВІ в асоціації з УПФ.

На рисунку 1 наведено результати бактеріологічного дослідження фекалій дітей групи спостереження, які свідчать, що тільки 17,54% (10/57) хворих перенесли ротавірусний гастроентерит у вигляді моноінфекції. У переважній більшості (82,46%) пацієнтів у фекаліях виявлялася УПФ у кількості 10^7 – 10^{10} КУО. Найчастіше відмічалася асоціація РВІ з *Klebsilla pneumoniae* (22%), *Enterobacter gergoviae* (18%), *Enterobacter aerogenes* (15%) та *Klebsilla oxytoca* (14%). У 19,1% (9) дітей із мікстваріантом РВІ спостерігалися явища гемоколіту. Серед УПФ у цієї категорії хворих з однаковою частотою виявлялися клебсієла, ентеробактер і кампілобактер.

Ускладнений перебіг РВІ діагностувався у 52,6% дітей групи спостереження. Серед

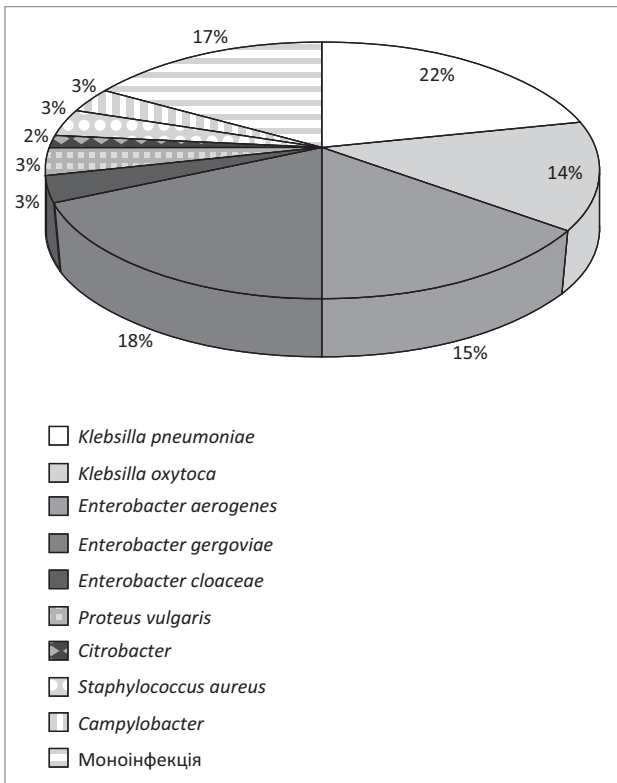


Рис. 1. Спектр умовно-патогенної флори, виявленої у фекаліях дітей з ротавірусною інфекцією (n=57)

Таблиця 2

Розподіл хворих за ступенем тяжкості клінічних проявів ротавірусної інфекції за шкалою Везикарі (n=57)

Досліджуваний показник	Ступінь тяжкості за шкалою Везикарі		
	легкий (≤ 6 балів)	середньо тяжкий (7–10 балів)	тяжкий (≥ 11 балів)
Кількість дітей (абс.; %)	3; 5,26	14; 24,56	40; 70,17
Середня кількість балів Me [Q 25; Q 75]	5,00 [5,00; 6,00]	9,00 [8,00; 10,00]	15,00 [13,00; 16,00]

ускладнень хвороби найчастіше відмічався вторинний ацетонемічний синдром (у 24 (42,1%) дітей), гемоколіт (у 9 (15,7%) дітей) і реактивний гепатит (у 2 (3,5%) дітей).

Аналіз тяжкості РВІ за шкалою Везикарі (табл. 2) показав, що в переважній більшості шпиталізованих дітей (70,2%) був тяжкий перебіг захворювання із сумарною кількістю 15,00 [13,00; 16,00] балів. РВІ середнього ступеня тяжкості спостерігалася у чверті хворих (14 дітей). Легкий перебіг ротавірусного гастроентериту відмічався лише у 5,3% хворих, абсолютна більшість з яких — діти віком до 6 міс. Основними клінічними проявами хвороби у всіх дітей цієї категорії були слабко або помірно виражені (з частотою випорожнень 2–4 рази/добу), однак тривала (≥ 6 діб) діарея, явища метеоризму та кишкові кольки. У жодного з них не було підвищення температури тіла.

Найвища кількість балів (19 із 20) за шкалою Везикарі відмічалася у 2 (3,5%) дітей (вікової категорії від 12 до 24 міс.) із максимальною оцінкою тяжкості за всіма клінічними критеріями, за винятком ступеня дегідратації, яка не досягла максимальної виразності завдяки вчасно проведеним заходам оральної та парентеральної регідратаційної терапії в умовах інфекційного стаціонару. Слід зазначити кореляцію даних проведеного нами аналізу з результатами дослідження Чернишевої Л.І. та ін. (2017 р.), які показали, що 89,1% дітей до 5 років мали тяжкий перебіг РВІ із сумарною оцінкою за шкалою Везикарі $14,3 \pm 2,86$ балу [2].

Однак у дослідженні І.І. Незгоди (2017 р.) показано, що перебіг РВІ в більшості дітей оцінювався за шкалою Везикарі як легкий (у 30,6%) і середньотяжкий (у 44,8%), і лише у чверті хворих РВІ перебігала в тяжкій формі. Такі розбіжності даних можна пояснити використанням у вищезазначеному дослідженні шкали з шістьма оцінюваними параметрами, що, вірогідно, вплинуло на сумарну бальну оцінку тяжкості перебігу хвороби [8].

Аналізуючи тяжкість перебігу РВІ залежно від наявності у хворих супутньої коморбідної патології, слід відмітити відсутність достовірної статистичної різниці показників у порівнюваних групах (рис. 2). Як видно з рисунку 2, обтяжений преморбідний фон спостерігався в майже однакового відсотка дітей із легким і середньотяжким перебігом РВІ та тяжким перебігом хвороби (відповідно 64,7% і 65,0%).

При цьому у складі загальної коморбідної патології слід зазначити достовірно вищу частоту виявлення харчової алергії та atopічного дерматиту в анамнезі хворих із тяжкою формою РВІ (16 (40%) дітей) відносно дітей, які мали легкий та середньотяжкий перебіг захворювання (2 (11,8%) дітей), що свідчить на користь впливу цієї коморбідної патології на тяжкість перебігу РВІ (рис. 3).

Подальший порівняльний аналіз тяжкості перебігу РВІ за шкалою Везикарі в різних вікових групах свідчив про тяжкий перебіг хвороби в дітей віком 1–2 роки, сумарний показник в яких за бальною шкалою становив 13,5 [12,00;

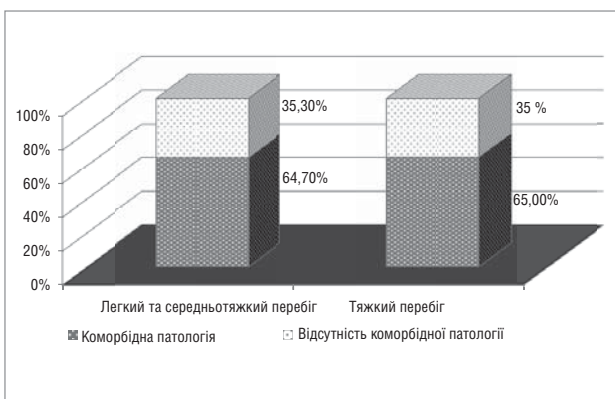
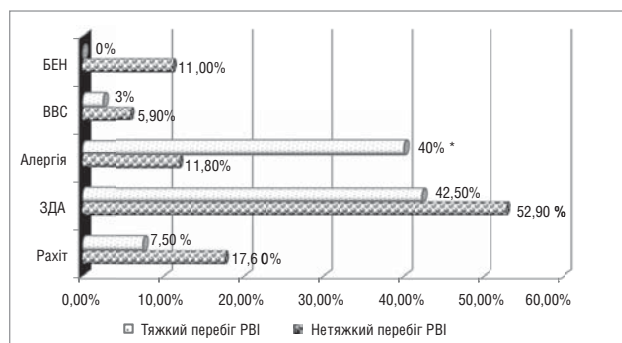
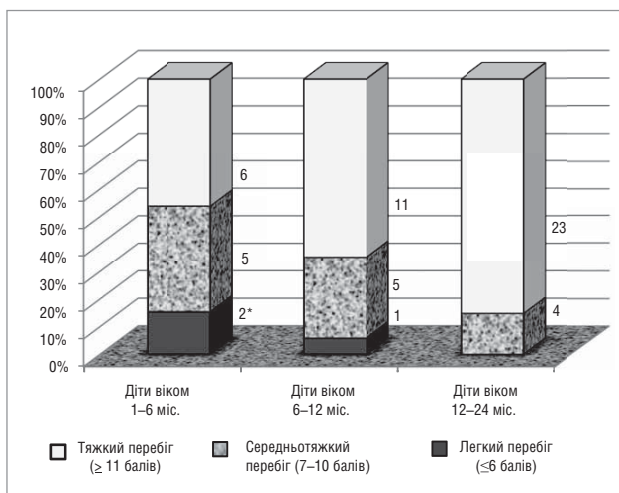


Рис. 2. Ступінь тяжкості ротавірусної інфекції за шкалою Везикарі залежно від наявності коморбідної патології



Примітка: * — $p < 0,05$ — достовірна різниця показників у групах за критерієм χ^2 .

Рис. 3. Вплив виявленої у хворих коморбідної патології на тяжкість перебігу ротавірусної інфекції



Примітка: * – $p < 0,05$ між віковими групами 1-6 міс. і 12-24 міс. за критерієм χ^2 .

Рис. 4. Розподіл дітей за ступенем тяжкості перебігу ротавірусної інфекції за шкалою Везикарі в різних вікових групах (n=57)

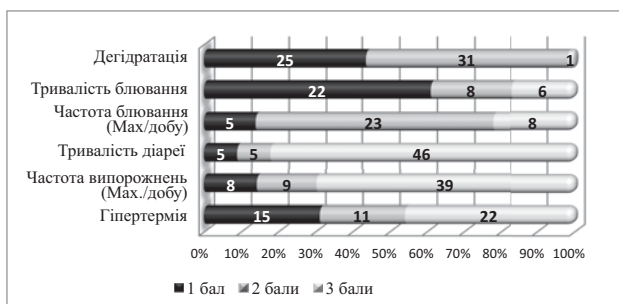


Рис. 5. Характеристика тяжкості симптомів ротавірусної інфекції в дітей раннього віку за шкалою Везикарі (n=57)

15,00], достовірно перевищуючи показники дітей віком до 6 міс. – 10,00 [8,00; 15,00] ($p=0,04$) та від 6 міс. до 12 міс. – 12 [10,00; 15,00] (без достовірної різниці показників). Як видно з рисунку 4, більш ніж у 85% дітей віком від 12 міс. до 24 міс. РВІ перебігала в тяжкій формі, в жодної дитини не виявлявся легкий перебіг хвороби. Серед вікової категорії від 6 міс. до 12 міс. також превалювали тяжкі випадки хвороби (64,7% випадків). Натомість, серед дітей віком від 1 міс. до 6 міс. більшість (53,84%) хворих сумарно мали нетяжкий перебіг РВІ.

Основними клінічними параметрами, оціненими як тяжкі за шкалою Везикарі, що обумовлювали тяжкий перебіг РВІ у більшості дітей групи спостереження (рис. 5), були тривалість діареї (≥ 6 діб – 82,1% дітей), максимальна частота випорожнень на добу (> 6 разів – 69,6% дітей) і гіпертермія (піретична температура тіла – 45,8%). Натомість, такі симптоми, як тривалість і виразність блювання, в пере-

важної більшості (81,6%) дітей оцінювалися в 1–2 бали, а, отже, меншою мірою формували тяжкість перебігу РВІ, що, на нашу думку, можна пояснити ранньою госпіталізацією всіх хворих групи спостереження до інфекційного стаціонару та своєчасним введенням антиеметичних засобів. Усе це та відсутність безпосередньої дії вірусу на слизову оболонку шлунка зумовлює легкість впливу на зазначену ланку патогенезу РВІ порівняно з діарейним синдромом. На тлі заходів оральної та парентеральної регідратаційної терапії ступінь тяжкості дегідратації в більшості (54,3%) хворих оцінювався у 2 бали, у 43,8% дітей – в 1 бал, що свідчило про її відсутність, і лише в 1 дитини другого місяця життя, незважаючи на проведені терапевтичні заходи, відмічалися прояви ексікозу третього ступеня, спричиненого різко вираженою діареєю з частотою випорожнень 10–13 разів/добу тривалістю 18 діб.

Попередні дослідження показали, що саме виразність і тривалість діарейного синдрому в більшості дітей із РВІ обумовлюють тяжкість перебігу хвороби [12,13]. У зазначеній роботі ці дані підтверджено та доведено, що за умови ранньої госпіталізації хворих і своєчасної терапії інші клінічні симптоми РВІ меншою мірою впливають на ступінь тяжкості захворювання.

Проаналізувавши інтенсивність і динамічні зміни основних проявів РВІ у дітей із різним ступенем тяжкості хвороби за шкалою Везикарі, слід зазначити, що майже всі (92,8%) діти з нетяжкою формою РВІ мали лихоманку із середніми значеннями температури тіла $38,00^{\circ}\text{C}$ [37,20; 40,00] (табл. 3). При цьому піретична гіпертермія фіксувалася менш ніж у третини хворих, тоді як субфебрилітет був у більшості дітей цієї групи – 42,1% проти 20% хворих із тяжким перебігом РВІ ($p < 0,05$). При цьому частота виникнення та тривалість лихоманки достовірно не відрізнялася в дітей із різним ступенем тяжкості РВІ (табл. 4). Блювання спостерігалася менше ніж у чверті дітей, тривало не довше однієї доби та характеризувалося помірною виразністю – 4,00 [4,00; 4,00] епізодів на добу. Діарея спостерігалася майже в усіх хворих цієї групи, половина з яких мала максимальну виразність цього синдрому за шкалою Везикарі (≥ 6 випорожнень на добу), у 64,3% хворих її тривалість перевищила 6 діб. В абсолютній більшості (92,9%) дітей із нетяжкою формою РВІ ознаки ексікозу не відмічалися завдяки вчасно проведеній регідратаційній терапії.

Таблиця 3

Характеристика основних клінічних симптомів ротавірусної інфекції в дітей залежно від ступеня тяжкості за шкалою Везикарі (n=57)

Критерій тяжкості		Ступінь тяжкості за шкалою Везикарі	
		легкий та середній (n=17)	тяжкий (n=40)
Лихоманка	абс. (%)	13 (92,8)	36 (90)
	Me [Q 25; Q 75] °C	38,00 [37,20; 40,00]	38,90 [38,50; 39,20]
Блювання, абс. (%)		4 (23,5)*	32 (80)*
Тривалість Me [Q 25; Q 75] діб		1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 2,00]
Максимальна частота на добу Me [Q 25; Q 75]		4,00 [4,00; 4,00]	2,50 [2,00; 4,00]
Діарея, абс. (%)		16 (94,1)	40 (100)
Тривалість Me [Q 25; Q 75] діб		7,00 [7,00; 9,00]**	9,00 [7,00; 10,00]**
Максимальна частота за добу Me [Q 25; Q 75]		5,00 [3,00; 7,00]**	8,00 [6,00; 10,00]**

Примітки: * – p<0,05 – достовірна різниця показників у групах за критерієм χ^2 ; ** – p<0,05 – достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна–Уїтні.

Тяжкий перебіг РВІ характеризувався наявністю лихоманки у 90% хворих, з яких у 50% фіксувалася піретична температура тіла. Звертає увагу достовірно вища частота виникнення блювання в дітей з тяжким перебігом РВІ, яке відмічалось у 80% хворих порівняно з 23,5% дітей із легким і середнім ступенем тяжкості хвороби (p≥0,05). Виразність і тривалість блювання в дітей цих груп статистично не відрізнялися, але слід зазначити, що при тяжкому пере-

бігу РВІ 17,5% дітей мали ≥ епізодів блювання на добу і в 15% випадків його тривалість становила ≥3 доби (таб. 3). Тривалість діареї в дітей з тяжким перебігом РВІ була достовірно вищою, ніж при легкій та середній тяжкості хвороби, і становила 9,00 [7,00; 10,00] діб проти 7,00 [7,00; 9,00] діб відповідно (p<0,05). Крім того, тяжкий перебіг РВІ характеризувався найбільшою виразністю діарейного синдрому з частотою випорожнень 8,00 [6,00; 10,00]

Таблиця 4

Розподіл частоти значущих симптомів ротавірусної інфекції за ступенем виразності за шкалою Везикарі відповідно до тяжкості ротавірусної інфекції в дітей групи спостереження (n=57)

Критерій тяжкості	Ступінь тяжкості за шкалою Везикарі				Хі-квадрат (χ^2)
	легкий та середній (n=17)		тяжкий (n=40)		
	абс.	Me [Q 25; Q 75]	абс.	Me [Q 25; Q 75]	
	41,2*	7	20*	8	p=0,03
	5,9	1	27,5	11	p=0,08
	29,4	5	42,5	17	p=0,5
Тривалість блювання (діб)					
1 бал — 1	23,5	4	45	18	p=0,09
2 бали — 2	—	—	20	8	p=0,27
3 бали — ≥3	—	—	15	6	p=0,34
Максимальна кількість епізодів блювання (за 24 год.)					
1 бал — 1	—	—	15	6	p=0,34
2 бали — 2–4	23,5	4	47,5	19	p=0,11
3 бали — ≥5	—	—	17,5	7	p=0,29
Тривалість діареї (діб)					
1 бал — 1–4	11,7	2	7,5	3	p=0,55
2 бали — 5	17,6	3	5	2	p=0,12
3 бали — ≥6	64,7	11	87,5	35	p=0,09
Максимальна кількість випорожнень (за 24 год.)					
1 бал — 1–3	29,4*	5	7,5*	3	p=0,02
2 бали — 4–5	23,5	4	12,5	5	p=0,24
3 бали — ≥6	41,2*	7	80*	32	p=0,008
Ексикоз					
1 бал — немає	94,1	16	22,5	9	p<0,001
2 бали — 1–5	5,9	1	75	30	p<0,001
3 бали — ≥6	—	—	2,5	1	p=0,5
Лікування					
1 бал — регідратація	100	17	12,5	5	p<0,001
2 бали — госпіталізація	—	—	87,5	35	p<0,001

Примітка: * – p<0,05 – достовірна різниця показників у групах за критерієм χ^2 .

разів на добу, в 1,6 раза достовірно перевищуючи такий показник при середньотяжкому і легкому перебігу хвороби ($p < 0,05$). Незважаючи на проведену регідратаційну терапію, 75% дітей із тяжким перебігом хвороби мали ознаки ексикозу із втратою 1–5% маси тіла, а 87,5% хворих потребували госпіталізації.

Висновки

Ротавірусна інфекція в дітей раннього віку частіше перебігає в тяжкій формі (у 70,2% дітей) із сумарною кількістю 15,00 [13,00; 16,00] балів за шкалою Везикарі, уражуючи переважно дітей віком від 12 міс. до 24 міс. ($p < 0,05$).

Більшість (52,6%) шпиталізованих хворих раннього віку має ускладнення РВІ, серед яких найчастіше є вторинний ацетонемічний синдром (42,1% випадків).

Предикторами тяжкого перебігу РВІ, за отриманими даними, є вік дітей від 12 міс. до 24 міс. і наявність в анамнезі харчової алергії та атопічного дерматиту ($p < 0,05$).

Основними клінічними симптомами РВІ, що обумовлюють тяжкість перебігу в дітей раннього віку, є тривалість і виразність діарейного синдрому та виразність лихоманки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Selimzianova LR, Lobzin YV, Kharit SM, Bekhtereva MK, Briko NI, Mindlina AY, Kudryavtsev VV, Gorelov AV, Podkolzin AT, Kostinov MP. (2017). Rotavirus Infection in Children is an Unsolved Problem. Review of Guidelines for Vaccinal Prevention. *Pediatric pharmacology*. 14 (4): 248–257. [Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Вишнева ЕА, Федосеєнко МВ, Селимзянова ЛР, Лобзин ЮВ, Харит СМ, Бехтерева МК, Брико НІ, Миндлина АЯ, Кудрявцев ВВ, Горелов АВ, Подколзин АТ, Костинов МП. (2017). Ротавірусна інфекція у дітей — нерешена проблема. Обзор рекомендацій по вакцинопрофілактике. *Педиатрическая фармакология*. 14 (4): 248–257]. doi: 10.15690/pf.v14i4.1756.
2. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM, Kasyan OI. (2017). Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times. *Sovremennaya pediatriya*. 4 (84): 96–100. [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Касьян ОІ. (2017). Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі. *Современная педиатрия*. 4 (84): 96–100].
3. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. (2017). Rotavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*. 3: 17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83.
4. Gervasi G, Capanna A, Mita V, Zaratti L, Franco E. (2016). Nosocomial rotavirus infection: An up to date evaluation of European studies. *Journal Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 12 (9): 2413–2418. doi: 10.1080/21645515.2016.1183858.
5. Honglang Chen, Lijun Song, Guixian Li, Wenfeng Chen, Shumin Zhao, Ruoxia Zhou, Xiaoying Shi, Zhenying Peng, Wenchang Zhao. (2017). Human rotavirus strain Wa downregulates NHE1 and NHE6 expressions in rotavirus-infected Caco-2 cells. *Virus genes*. 53 (3): 367–376. doi: 10.1007/s11262-017-1444-0.
6. Kramarev SO, Zakordonets LV. (2019). Rotavirusnaya infektsiya u detey: profilaktika i lechenie. *Zdorove rebenka*. 14 (3): 86–91. [Крамарев СА, Закордонец ЛВ. (2019). Ротавірусна інфекція у дітей: профілактика і лікування. *Здоров'я ребенка*. 14 (3): 86–91].
7. Margaret Mokomane, Ishmael Kasvosve, Emilia de Melo, Jeffrey M Pernica, David M Goldfarb. (2018). The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 5 (1): 29–43. doi: 10.1177/2049936117744429.
8. Nezhoda II, Naumenko ON. (2016). The course of rotavirus infection in children at the present stage. *Preventive medicine*. 1–2 (26): 73–77 [Незгода ІІ, Науменко ОМ. (2016). Перебіг ротавірусної інфекції у дітей на сучасному етапі. *Профілактична медицина*. 1–2 (26): 73–77].
9. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. (2012). Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infectious Diseases*. 12: 62. doi: 10.1186/1471-2334-12-62.
10. Pikul KV, Bobyreva LE, Kushnereva TV, Il'chenko VI, Priluckiy KYu. (2017). Rotavirus infection in children as of today (literature review). *Wiadomosci Lekarskie*. 70 (3): 622–627.
11. Shim DH, Kim DY, Cho KY. (2016). Diagnostic value of the Vesikari Scoring System for predicting the viral or bacterial pathogens in pediatric gastroenteritis. *Korean J Pediatr*. 59 (3): 126–131. doi: 10.3345/kjpr.2016.59.3.126.
12. Tate JE, Burton AH, Bosch-iPinto C, Parashar UD. (2016). Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clinical Infectious Diseases*. 62: 96–105. doi: 10.1093/cid/civ1013.
13. United Nations International Children's Emergency Fund. (2018). Diarrhea. URL: <http://www.data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/> [Ref list].
14. ВОЗ. (2018). *Эпидемиологическая справка ВОЗ*. 1: 18. [ВОЗ. (2018). *Эпидемиологическая справка ВОЗ*. 1: 18]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/371434/epibrief-1-2018-rus.pdf?ua=1.

Відомості про авторів:

Усачова Олена Віталіївна – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027>.

Воробйова Наталія Володимирівна – аспірант, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ.

Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0001-7610-8067>.

Матвєєва Тетяна Борисівна – зав. дитячого кишкового відділення КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Адреса: м. Запоріжжя, бул. Гвардійський, 142.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2020 р., прийнята до друку 01.06.2020 р.

УДК 616.12-053.2:616.72-002-073.97

О.А. Ошлянська, А.Г. Арцимович

Особенности stanu сердечно-сосудистой системы у больных на ювенильнi ідіопатичні артрити

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 53-60. doi 10.15574/SP.2020.108.53

For citation: Oshlianska OA, Artsymovych AG. (2020). Peculiarities of the state of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 53-60. doi 10.15574/SP.2020.108.53

Ювенильний ідіопатичний артрит (ЮІА) є найпоширенішим дитячим ревматичним хронічним захворюванням. На сьогодні можливості його діагностики, лікування та реабілітації у світі на досить високому рівні. Проте питання боротьби з віддаленими позасуглобовими наслідками залишається наразі відкритим, а перше місце в структурі летальності серед пацієнтів із ревматичними захворюваннями посідають ураження серцево-судинної системи (ССС). Таким чином, раннє виявлення таких уражень на доклінічному етапі є актуальним для підвищення якості та тривалості життя пацієнтів.

Мета — дослідити зміни з боку ССС у хворих на ЮІА залежно від його фенотипу.

Матеріали та методи. Проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 85 пацієнтів віком від 2 до 17 років, які перебували на лікуванні у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» з діагнозом ЮІА, відповідно до національного протоколу ведення хворих з ЮІА. Виконано статистичну обробку даних цих обстежень.

Результати. Надано порівняльну характеристику субваріантів ювенильного ідіопатичного артриту в популяції обстежених пацієнтів. Не виявлено кореляції змін на 12-канальній електрокардіограмі (ЕКГ) із показниками лабораторної та клінічної активності захворювання. Встановлені зміни на ЕКГ носять, за деякими винятками, неспецифічний характер і не можуть бути використані як предиктор розвитку вторинних процесів унаслідок системного запалення.

Висновки. Методи інструментальної, лабораторної та клінічної оцінки, що рутинно застосовуються під час обстеження хворих на ЮІА, не дають змоги повною мірою оцінити потенційну схильність пацієнта до розвитку загрозливих уражень ССС незалежно від субваріанта захворювання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ювенильний ідіопатичний артрит, електрокардіографія, ураження серцево-судинної системи.

Peculiarities of the state of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis

O.A. Oshlianska, A.G. Artsymovych

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common childhood rheumatic chronic disease. Today, the possibilities of its diagnosis, treatment and rehabilitation in the world are at a fairly high level. However, the issue of combating long-term extra-articular consequences is still open, and the first place in the structure of mortality in patients with rheumatic diseases belongs to the lesions of the cardiovascular system (CVS). Thus, the early detection of such lesions at the preclinical stage is relevant for improving the quality and longevity of patients.

Purpose — to study changes in the CVS in patients with JIA depending on its phenotype.

Materials and methods. Clinical, laboratory and instrumental examination of patients who were treated at the State Institution «IPOG named after academician OM Lukyanova of the NAMS of Ukraine» was performed. Statistical processing of data from medical records of these patients was made.

Results. A comparative characteristic of the subvariants of JIA in the population of the examined patients is provided. There was a lack of correlation of changes in the 12-channel ECG with indicators of laboratory and clinical activity of the disease. The detected changes on the ECG are, with some exceptions, non-specific and cannot be used as a predictor of the development of secondary processes as a result of systemic inflammation.

Conclusions. The methods of instrumental, laboratory and clinical assessment, which are routinely used in the examination of patients with JIA, do not fully assess the patient's potential tendency to develop threatening lesions of the CVS, regardless of the sub-variants of the disease.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, electrocardiography, cardiovascular lesions.

Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ювенильными идиопатическими артритами

О.А. Ошлянская, А.Г. Арцимович

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

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является распространенным детским ревматическим хроническим заболеванием. На сегодняшний день возможности его диагностики, лечения и реабилитации в мире находятся на достаточно высоком уровне. Однако вопрос борьбы с отдаленными внесуставными последствиями остается пока открытым, а первое место в структуре летальности у пациентов с ревматическими заболеваниями занимают поражения сердечно-сосудистой системы (ССС). Таким образом, раннее выявление таких поражений на доклиническом этапе является актуальным для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Цель — исследовать изменения со стороны ССС у больных ЮИА в зависимости от фенотипа.

Материалы и методы. Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 85 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на лечении в ГУ «ІПАГ ім акад. Е.М. Лук'янової НАМН України» с диагнозом ЮІА, согласно национальному протоколу ведення больных с ЮІА. Выполнена статистическая обработка данных этих исследований.

Результаты. Представлена сравнительная характеристика субвариантов ЮИА в популяции обследованных пациентов. Не выявлена корреляция изменений на 12-канальной ЭКГ с показателями лабораторной и клинической активности заболевания. Установленные изменения на ЭКГ носят, за некоторыми исключениями, неспецифический характер и не могут быть использованы как предиктор развития вторичных процессов в результате системного воспаления.

Выводы. Методы инструментальной, лабораторной и клинической оценки, которые рутинно используются при обследовании больных ЮИА, не позволяют в полной мере оценить потенциальную склонность пациента к развитию угрожающих поражений ССС независимо от субвариантов заболевания.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, электрокардиография, поражения сердечно-сосудистой системы.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є найбільш поширеним гетерогенним хронічним ревматичним захворюванням у педіатрії. До ЮІА відносять усі варіанти хронічного артриту, інша природа яких виключена [7]. Класифікація субваріантів ЮІА наразі оновлюється для визначення більш гомогенних клінічних підгруп. Поширеність хвороби у світі становить 1–2 випадки на 1000 дитячого населення [5]. В Україні виявлено 2 446 випадків ЮІА (за даними 2016 р.) [2]. На сьогодні завдяки чітко визначеним критеріям встановлення діагнозу та ефективній терапії пацієнти своєчасно отримують якісну медичну допомогу, тому якість і тривалість їхнього життя суттєво поліпшилася порівняно з минулими десятиріччями [8].

Дотримуючись стратегії лікування «Treat to target» [10], можна утримувати прийнятний рівень функціональної недостатності з боку опорно-рухового апарату. Проте в дорослих хворих на ревматоїдний артрит і в дорослих хворих на ЮІА в структурі смертності пацієнтів перше місце посідають захворювання серцево-судинної системи (ССС) [6]. Критично важливим є своєчасне виявлення загрози розвитку їх тяжких ускладнень у пацієнтів із різними варіантами ЮІА ще до формування клінічної картини.

Стандартний обсяг обстежень хворих з ЮІА включає: регулярний контроль основних показників активності запального процесу (загального аналізу крові зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), біохімічного дослідження крові з визначенням С-реактивного білка (СРБ) тощо); дані фізикального огляду; не регламентоване за частотою проведення електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ/УЗД серця) [1, 9]. У тому числі частина ферментів, що визначаються під час біохімічного дослідження, дають змогу побічно оцінити ступінь ураження міокарда (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), креатинкіназа (КФК)). Проте зазначеного обсягу обстеження для виявлення предикторів ураження ССС недостатньо. Крім того, діти дошкільного, молодшого шкільного віку не здатні висловити скарги з боку ССС. Таким чином, актуальним залишається визначення стану ССС у пацієнтів з ЮІА на тлі сучасних можливостей його лікування.

Мета дослідження — вивчити зміни з боку ССС у хворих на ЮІА залежно від його субваріанта.

Матеріали та методи дослідження

На клінічній базі кафедри педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика в педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в рамках відкритого дослідження «випадок-контроль» обстежено 85 дітей з діагнозом ЮІА, встановленим за класифікаційними критеріями International League of Associations for Rheumatology (ILAR), які спостерігалися протягом 2016–2020 рр. Усі пацієнти під час госпіталізації обстежені згідно з чинним Уніфікованим протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, МОЗ України від 22.10.2012 №832 та отримували відповідне лікування [2].

Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження, яке включало фізикальний огляд з оцінкою ступеня активності хвороби за JADAS 27 [4], загальний аналіз крові, сечі, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження периферичної крові, інструментальне обстеження, яке включало стандартну 12-канальну ЕКГ, УЗД серця, органів черевної порожнини та заочеревинного простору, суглобів за загальноприйнятими методиками. УЗД серця виконано на апараті Toshiba GM-05560A50Z MODEL UIQS-580A. Усім дітям визначено маркери ЮІА (антинуклеарні антитіла (АНА), ревматоїдний фактор (РФ) та HLA B27) за загальноприйнятими методиками імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції відповідно. Також додатково в обстежених дітей визначено вміст прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-6, ІЛ-1 і фактора некрозу пухлин α (ФНП α) у сироватці крові за методом хемілюмінесцентного та електрохемілюмінесцентного імуноаналізу.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою програм Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу даних STATISTICA. Проведено кореляційний аналіз отриманих результатів.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених дітей становив $9,87 \pm 0,52$ року (2–17 років), більшість становили дівчата. Узагальнену демографічну характеристику обстежених дітей наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, абс. (%)

Субваріант ЮІА	Характеристика хворих на ЮІА (n=85)						
	усього	стать		вік дебюту, роки			
		дівчата	хлопці	1–3	4–7	8–10	11–16
Олігоартритичний артрит/ЮІА-увеїт без артриту	25 (29,41)	14	11	12	9	2	2
РФ-позитивний поліартрит	3 (3,53)	3	0**	0	0	0	3
РФ-негативний поліартрит	19 (22,35)	14	5**	10	5	2	2
Ентезитартрит	24 (28,24)	12	12	3	3	8	10
Системний артрит	6 (7,06)	1	5	1	3	1	1
Псоріатичний артрит	4 (4,71)	1	3	0	2	1	1
Недиференційований артрит	4 (4,71)	3	1	0	2	2	0
Усього	85 (100)	48	37	26	24	16	19

Примітка.* – різниця вірогідна порівняно з частотою виявлення в дівчаток ($p < 0,1$).

Як видно з таблиці 1, найчастіше хвороба дебютувала у віці до 8 років, за винятком ентезитартриту (еЮІА), де, навпаки, більшість випадків реєструвалася після 8 років. Пацієнти з олігоартритом (оЮІА) і РФ-негативним поліартритом (пЮІА РФ-) мали найменший вік дебюту хвороби, приблизно у 50% вона виникала у віці до 3 років. На РФ-позитивний поліартрит (пЮІА РФ+) хворіли виключно дівчата віком від 10 років, поліартикулярні та олігоарттикулярні варіанти ураження мали переважно дівчата, тоді як системний (сЮІА) і псоріатичний артрит (псЮІА) – переважно пацієнти чоловічої статі.

Щодо субваріантів захворювання слід зазначити, що більшість з обстежених пацієнтів страждали на оЮІА, пЮІА та еЮІА. Ці субваріанти займали приблизно по 30% у структурі захворюваності. А псЮІА, сЮІА і недиференційований артрит (нЮІА) значно поступаються першим у поширеності. Розподіл хворих на ЮІА за субваріантами в цілому відповідав даним попередніх дослідників [3].

Усі обстежені пацієнти з ЮІА мали ураження суглобів та інші прояви захворювання відповідно до діагностичних критеріїв (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, у понад чверті оглянутих пацієнтів одним із симптомів захворювання було підвищення температури тіла, навіть при несистемних формах ЮІА, у понад третини – сукупність симптомів, що можна охарактеризувати як інтоксикаційний синдром. Скарги на артралгії висловлювали майже всі пацієнти, за винятком двох (один – з ЮІА-асоційованим увеїтом, другий – із системним ЮІА).

Серед обстежених дітей 62% мали несприятливий перебіг захворювання (часті загострення, недосягнення ремісії протягом 6 міс, неможливість відміни кортикостероїдів, швидке радіологічне прогресування та включення нових локусів,

незважаючи на терапію, ураження очей та осьового скелету). Високий відсоток може пояснюватися тим, що до лікувального закладу III рівня переважно направляють дітей з несприятливим перебігом хвороби або її ускладненнями.

Лише у 12,5% відмічався невисокий рівень активності захворювання за JADAS 27, у 65% і 23% – відповідно середній і високий ступінь активності.

У 96,3% пацієнтів під час госпіталізації спостерігався суглобовий синдром. У 33,7% дітей виявлялося ураження кульшових суглобів, у близько 20% – явища сакроілеїту, інструментально підтверджені за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). У майже 53% відмічалися екссудативні зміни на УЗД суглобів, у 45,88% – проліферативний компонент. В 1 дитини із системним артритом на УЗД не було активних запальних змін, проте на рентгенограмі – артрит кульшових суглобів.

Показник ШОЕ в обстежених дітей не був збільшений і дорівнював $14,04 \pm 1,76$ мм/год. Це пояснювалося тим, що більшість дітей попередньо вже отримувала протизапальну терапію. Лише у хворих на еЮІА і сЮІА вони були суттєво вищими – відповідно $18,87 \pm 21,87$ мм/год (до 80 мм/год) і $29,20 \pm 24,56$ мм/год (до 70 мм/год).

Вміст СРБ у сироватці крові хворих на ЮІА дорівнював $9,24 \pm 2,47$ мг/л. Концентрація гемоглобіну в крові обстежених дітей загалом відповідала референтним значенням ($128,73 \pm 1,76$ г/л). Анемія невисокого ступеня (до 100 г/л) спостерігалася переважно у групах дітей із сЮІА та еЮІА.

В усіх обстежених дітей, крім загальноприйнятих показників захворювання, визначалися маркери субваріантів ЮІА. У 45,88% пацієнтів (близько 60% у групах оЮІА та пЮІА) відміча-

Таблиця 2

Характеристика провідних клінічних проявів ювенільного ідіопатичного артриту в обстежених дітей

Синдром	Частота виявлення синдрому при відповідному субваріанті ЮІА								
	оЮІА/ ЮІА-увеїт без артриту (n=25)	пЮІА РФ-(n=19)	пЮІА РФ+(n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)	
Гіпертермія, абс. (%)	3 (12)	6 (31,58)	0 (0)	6 (100)	6 (25)	1 (25)	1 (25)	23 (27,05)	
Інтоксикаційний синдром, абс. (%)	4 (16)	9 (42,11)	3 (100)	6 (100)	8 (33,33)	1 (25)	1 (25)	32 (37,6)	
Суглобовий синдром	артралгії, абс. (%)	24 (96)	19 (100)	3 (100)	5 (83,33)	4 (100)	4 (100)	83 (97,53)	
	ексудативні зміни, абс. (%)	15 (60)	11 (57,89)	1 (33,33)	2 (33,33)	13 (54,17)	1 (25)	45 (52,94)	
	проліферативні зміни, абс. (%)	10 (40)	8 (42,11)	2 (66,67)	3 (50)	11 (45,83)	3 (75)	39 (45,88)	
	число активних суглобів, М±m/ число спостережень	2,04±1,43	8,63±8,23	6,33±1,53	2,33±2,27	4,04±1,60	3,5±2,64	2,75±0,96	4,59±0,56
	наявність ураження суглобів «несприятливих локусів» #, абс. (%)	4 (16)	14 (73,68)	3 (100)	3 (50)	18 (75)	4 (100)	2 (50)	48 (56,47)
	наявність ентезитів, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (66,67)	2 (50)	0 (0)	18 (21,17)
Шкірний синдром, %	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	9 (10,58)	
Гепатолієнальний, %	0 (0)	2 (10,53)	0 (0)	5 (83,3)	3 (12,5)	0 (0)	1 (25)	11 (15,19)	
Лімфопроліферативний, %			0 (0)	6 (100)			1 (25)		
Увеїти, %	6 (24)	3 (15,79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (10,58)	
Вісцеральні ураження, абс. (%)	ШКТ	1 (4)	2 (10,53)	1 (33,33)	0 (0)	4 (16,67)	0 (0)	0 (0)	8 (9,41)
	ССС	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	пульмонологічні зміни	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
	нефропатія	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
	ураження печінки	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	3 (3,53)
	серозити	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,53)
Лабораторні ознаки запалення, абс. (%)	анемія, абс. (%)	5 (20)	4 (21,05)	0 (0)	3 (50)	7 (29,17)	1 (25)	1 (25)	21 (24,71)
	лейкоцитоз >9x10 ⁹ /л, абс. (%)	6 (24)	7 (36,84)	2 (66,67)	4 (66,67)	8 (33,33)	2 (50)	1 (25)	30 (35,29)
	ШОЕ>15 мм/год	7 (28)	2 (10,53)	1 (33,33)	3 (50)	9 (37,5)	1 (25)	1 (25)	18 (21,28)
	СРБ	3,52±5,19	4,79±10,6	17,39±26,53	14,06±10,05	17,34±36,03	2±2,71	2,5±2,38	9,34±2,47
Маркери ЮІА, абс. (%)	АНА	15 (60)	12 (64,16)	2 (66,67)	0 (0)	7 (29,17)	1 (25)	2 (50)	39 (45,88)
	РФ	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,53)
	HLA B27	5 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (62,5)	3 (75)	1 (25)	26 (30,59)
Загальна оцінка активності хвороби лікарем, М±m	3,04±2,54	5,33±1,97	5±5	6,6±3,21	3,88±3,18	5,25±1,71	3,75±2,22	4,16±0,33	
Загальна оцінка активності хвороби батьками, М±m	3,44±2,79	5,78±2,16	5,67±5,13	7,4±3,29	4,13±3,18	5,75±0,96	5±2,58	4,56±0,34	
JADAS 27, М±m	8,86±7,15	17,44±8,15	16±15,1	17,4±8,79	11,62±9,12	14,25±4,35	10,5±4,35	12,53±0,99	

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з групою дітей; # несприятливі локуси – ураження кульшових суглобів, променевоzap'ясних суглобів, суглобів кисті, стопи, хребта.

лися позитивні АНА під час обстеження або в анамнезі, 31,76% були позитивними за HLA B27, переважно в пацієнтів з еЮІА, їх недиференційованими варіантами і у хворих, в яких не було проявів артритів чи ентезопатій, але спостерігалися з приводу ЮІА-асоційованих увеїтів. Діагностично значущі рівні РФ і/або антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду відмічалися лише у 3,53% обстежених у цей термін у відділенні хворих.

Загальноклінічні показники біохімічних досліджень в обстежених хворих у цілому відповідали нормальним значенням (табл. 3). АЛТ та АСТ утримувалися в межах норми в більшості обстежених, лише в 1 пацієнта виявлялося підвищення АЛТ та АСТ понад утричі від норми, що в подальшому трактувалося як медикаментозний гепатит унаслідок вживання метотрексату, препарат базисної хворобомодифікуючої терапії був замінений.

Таблиця 3

Провідні показники біохімічного дослідження сироватки крові у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (M±m)

Показник	Значення показника у хворих із відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ-(n=19)	пЮІА РФ+(n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	Всі ЮІА (n=85)
АЛТ, Од/л	6	23±8,99	14±2	17,67±5,39	27,38±36,58	19,75±8,26	18,75±4,19	23,2±2,37
АСТ, Од/л	27,41±8,91	31,11±7,84	22,67±7,37	22,67±4,08	25,38±13,33	22±1,83	24±6,16	26,84±1,11
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,36	4,94±0,51	4,92±0,88	4,72±0,43	4,95±0,6	5,46±0,87	4,83±0,22	4,97±0,23
Креатинін, мкмоль/л	64,65±12,33	48,71±17,13	54±10,58	63,5±12,02	65±10,33	66±7,81	52,25±12,17	61,42±2,21
Сечовина, мкмоль/л	4,12±0,89	3,82±0,56	3,94±0,74	4,2±0,57	3,98±0,47	5,07±0,52	3,87±0,84	4,08±1,22
КФК, од/л	68±51,6	50±4,24	75,7	62,65±33,44	216±202,21	–	–	118,68±47,96
ЛДГ, од/л	239±33,15	250±41,34	265±40,02	420±26,76	359±55,15	–	–	317±33,87
Холестерин, ммоль/л	4,36±0,54	4,24±0,69	4,29±0,51	4,01±0,83	4,08±0,58	4,05±0,71	4,02±0,41	4,22±0,1

Таблиця 4

Скарги з боку серцево-судинної системи у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, абс. (%)

Скарга	Частота у хворих із відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ-(n=19)	пЮІА РФ+(n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	всі ЮІА (n=85)
Кардіалгії колючого характеру	5 (20)	5 (26,32)	0 (0)	2 (33,33)	4 (16,67)	1 (25)	0 (0)	17 (20)
Відчуття сильного серцебиття	6 (24)	5 (26,32)	1 (33,33)	5 (83,3)*	6 (25)	1 (25)	1 (25)	25 (29,41)
Задишка в спокої	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Задишка під час навантаження	2 (8)	3 (15,79)	1 (33,33)	4 (66,7) *	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	13 (15,29)
Відчуття тиску в грудній клітці	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	2 (33,33)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	5 (5,88)
Відчуття неритмічного серцебиття	8 (32)	7 (36,84)	2 (66,67)	4 (66,67)	7 (29,17)	2 (50)	2 (50)	32 (37,65)
Запаморочення	1 (4)	3 (15,79)	0 (0)	1 (16,67)	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	8 (9,41)
Акроціаноз	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групами дітей з іншими субваріантами ЮІА (p<0,1).

Показники ниркових проб (креатинін, сечовина) були в межах реферетних значень, без відхилень. Вміст сироваткового холестерину також був у всіх випадках у межах норми, проте в дітей із пЮІА та оЮІА рівень холестерину був несуттєво вищим, ніж у пацієнтів інших груп. Рівень глюкози в цілому не перевищував вікових меж норми, в окремих пацієнтів із підвищеним рівнем глюкози понад норму під час контрольних обстежень не було підвищення показників.

У всіх обстежених пацієнтів не було змін у загальному аналізі сечі, а рівень білка та глюкози в добовій сечі не перевищував норми.

За даними копрологічного дослідження, лише у 2 хворих на ЮІА під час госпіталізації відмічалася позитивна реакція Грегерсена, в обох виявлялося запальне ураження кишечника високої активності. Загалом ураження шлунково-кишкового тракту спостерігалось у 8 пацієнтів з ЮІА. За даними рентгенівської денситометрії, у 31% дітей виявлялися явища

вторинного системного остеопорозу (Z<-1,5). На УЗД органів черевної порожнини та малого тазу у 97,4% відмічалися реактивні зміни печінки і/або підшлункової залози, при цьому явища гепато- і спленомегалії спостерігалися лише у 15,19% дітей з ЮІА.

Щодо обстеження ССС слід наголосити, що за час перебування в стаціонарі пацієнти не висловлювали жодних скарг на кшталт болю в ділянці серця, задишки, серцебиття. Проте деякі з 22,6% пацієнтів з ЮІА зазначали, що в них час від часу відмічалася одна або декілька скарг, наведених у таблиці 4.

Як видно табл. 4, найчастіше скарги з боку ССС відмічалися в пацієнтів із сЮІА. Під час фізикального огляду в більшості пацієнтів параметри ССС відповідали віковим нормам, за винятком вислуховування дихальної аритмії у 30 (35,29%) дітей з ЮІА, що переважно виникала при аускультатії пацієнтів молодшого віку. У 3 (4%) хворих спостерігалось приглушення серцевих тонів на висоті активності

Таблиця 5

Частота виявлення змін на стандартній 12-канальній електрокардіографії у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, абс. (%)

Зміни на ЕКГ	Частота виявлення змін у хворих із відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ (n=19)	пЮІА РФ+ (n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)
Синусова тахікардія	0 (0)	2 (10,53)	0 (0)	0 (0)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	4 (4,71)
Синусова брадикардія	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Синусова аритмія	6 (24)	4 (21,05)	0 (0)	1 (16,67)	4 (14,67)	1 (25)	1 (25)	17 (20)
Відхилення ЕОС	10 (40)	4 (21,05)	1 (33,33)	3 (50)	8 (33,33)	0 (0)	1 (25)	27 (31,76)
Вкорочення rQ	2 (8)	1 (5,26)	0 (0)	1 (16,67) *	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	5 (5,88)
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса	6 (24)	4 (21,05)	1 (33,33)	1 (16,67)	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	15 (17,65)
Порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	2 (2,35)
Порушення внутрішньошлуночкової провідності	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	2 (2,35)
Екстрасистоли	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Підвищення біоелектричної активності	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Гіпертрофія лівого шлуночка	1 (4)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,35)
Обмінні зміни в міокарді	17 (68)	13 (68,42)	1 (33,33)	5 (83,33) *	7 (29,17)	2 (50)	1 (25)	46 (54,12)

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою дітей з іншими субваріантами ЮІА (p>0,1).

Таблиця 6

Зміни на стандартній 12-канальній електрокардіографії у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Зміни УЗД серця	Частота виявлення змін у хворих на відповідний субваріант ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ (n=19)	пЮІА РФ+ (n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)
ПМК, абс. (%)	1 (4)	1 (5,26)	1 (33,33)	1 (16,67)	1 (4,17)	1 (25)	1 (25)	7 (8,24)
ВОВ, абс. (%)	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Додаткові хорди, абс. (%)	7 (28)	2 (10,53)	0 (0)	2 (33,33)	4 (16,67)	1 (25)	1 (25)	17 (20)
Дилатація порожнин, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Гіпертрофія лівого шлуночка, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Кардіоміопатія, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Недостатність тристулкового клапана, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
ФВ, % (M±m)	62,11±4,12	62,18±3,09	60±2	61,33±2,50	63,64±3,25	62±2,83	65±4,35	62,37±1,60
Усього виявлених змін	8 (32)	4 (21)	1 (33,3)	3 (50)	9 (37,5)	2 (50)	2 (50)	29 (34,1)

основного захворювання, усі ці випадки були із системним варіантом ЮІА.

Також у край рідко під час обстеження хворих на ЮІА виявлялися зміни з боку стандартної 12-канальної ЕКГ (табл. 5).

За результатами стандартної 12-канальної ЕКГ, ті чи інші відхилення від норми спостерігалися загалом у 64,6% випадків з ЮІА, проте в більшості пацієнтів вони не носили будь-якого конкретного характеру, їх неможливо трактувати як запальне ураження.

Звертало на себе увагу, що загрозливий показник щодо порушення серцевого ритму (вкорочення інтервалу rQ) мала кожна 20-та дитина, невірогідно (p>0,1) – частіше при сЮІА.

Порушення провідності загалом відмічалися у 19 (22,35%) хворих на ЮІА, переважно в дітей з оЮІА, пЮІА та еЮІА. Проте явища неповної блокади правої ніжки пучка Гіса

в дітей молодшого та підліткового віку можуть бути віковою нормою і/або супроводжувати малі аномалії розвитку серця.

Порушення серцевого ритму за стандартною 12-канальною ЕКГ реєструвалися лише у 2 (2,35%) хворих на ЮІА, 1 (16,67%) пацієнта із сЮІА, 2 (8,33%) дітей з еЮІА.

У 50% пацієнтів з ЮІА зареєстровані обмінні зміни в міокарді шлуночків серця на ЕКГ, які також частіше відмічалися при сЮІА.

Загалом, виявлення змін на стандартній ЕКГ не корелювало зі ступенем активності хвороби (з JADAS r=-0,06, з ШОЕ r=-0,12) і не залежало від інших біохімічних показників крові в обстежених хворих на ЮІА.

За даними УЗД серця, у 20% обстежених хворих на ЮІА виявлялися малі аномалії розвитку серця, такі як гемодинамічно незначущий пролапс мітрального клапана (ПМК),

Таблиця 7

Вміст окремих провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (M±m)

Вміст ІЛ	Вміст цитокіну у хворого з відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ- (n=19)	пЮІА РФ+ (n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)
ІЛ-6, пг/мл	16,82±31,67	11,6±13,02	19,55±8,24	72,19±98,28*#	70,86±104,6*#	65,9±	4,22±	34,12±11,12
ФНП, пг/мл	25,18±45,75	101±311,35*	7±	12,8±	278,68±742,22*#	8,13±	4,6±	134,37±88,6

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з групою дітей з оЮІА (p<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з групою дітей з пЮІА (p<0,05).

додаткові хорди лівого шлуночка (АХАС) або відкрите овальне вікно (ВОВ), (табл. 6).

Загалом, зміни в обстежених дітей за даними УЗД серця не різнилися за частотою в дітей з різними субваріантами ЮІА та свідчили про вроджені аномалії. У жодного пацієнта за даними ЕхоКГ не було ознак стенозів серцевих клапанів, легеневої гіпертензії, зниження фракції викиду. Лише в однієї пацієнтки з серонегативним АНА-позитивним поліартритом за даними УЗД серця спостерігалися явища вальвуліту, їй провели обстеження та рекомендували нагляд у динаміці для виключення гострої ревматичної лихоманки і системного червоного вовчака.

Таким чином, у жодного обстеженого пацієнта не було змін на УЗД серця та ЕКГ, які б свідчили про запальні ураження міокарда, перикарда та оточуючих судин. Фракція викиду у всіх дітей була понад 60%, що відповідало віковій нормі.

Проаналізовано вміст провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові обстежених хворих на ЮІА (табл. 7).

Як видно з табл. 7, в обстежених хворих на ЮІА загалом відмічалось підвищення вмісту провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові. Він відрізнявся залежно від субваріанта. Так, у хворих на сЮІА, еЮІА, псЮІА вміст ІЛ-6 був вищим, ніж у дітей з оліго- та поліарткулярними варіантами ЮІА. Лише у 2 з обстежених пацієнтів із пЮІА та еЮІА спостерігалися надзвичайно високі показники ФНП у сироватці крові: 2115 пг/мл та 1040 пг/мл, проте їх значення не відповідало загальноклінічним показникам і клінічним проявам захворювання, що можна було розглядати як маркер несприятливого подальшого перебігу ЮІА.

Виявлені зміни на стандартній ЕКГ не залежали від вмісту провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ЮІА.

Таким чином, сукупність використаних методів обстеження не може забезпечити повною мірою діагностичних потреб, оскільки не дає змоги виявити доклінічні ознаки уражень із боку ССС, що є потенційно летальними для хворих на ревматичні захворювання, а також не дозволяє встановити загрозу розвитку майбутніх ускладнень, тому розвиток цих уражень не може бути попереджений або уповільнений. Потребують подальшого удосконалення методи виявлення ранніх проявів уражень ССС у дітей з ЮІА та впровадження цих методів у повсякденну практику лікарів, що працюють із хворими на ЮІА.

Висновки

Переважає більшість хворих на ЮІА у дитячому та підлітковому віці не має клінічної маніфестації симптомів, пов'язаних з ураженням ССС, таких як специфічні та загальні скарги, реєстрація серйозних порушень ритму на ЕКГ, виявлення морфологічних змін міокарда і коронарних судин. Незважаючи на те, що за даними 12-канальної ЕКГ окремі субваріанти видаються більш підверненими ризику розвитку патологій ССС, ці відмінності між субваріантами не завжди достовірні і не можуть окремо застосовуватися як маркери того чи іншого стану, так само як і здебільшого не дають змоги прогнозувати подальший ризик ССС-катастроф за умови відсутності значної патології на момент огляду.

Для виявлення ризику розвитку патологій ССС у хворих на ЮІА доцільно запровадити в клінічну практику додаткові поглиблені методи інструментального обстеження, наприклад сигнал-усереднену ЕКГ, що дає змогу оцінити такі параметри, як варіабельність серцевого ритму та структурно-функціональний стан міокарда.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T et al. (2019). American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* 71: 703–716.
2. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannik VH та ін. (2018). Stan zdorov'ia dytiachoho naselennia – maibutnie krainy (chastyna 2). *Zdorov'ia dytyny.* 13 (2): 142–152. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ та ін. (2018). Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 2). *Здоров'я дитини.* 13 (2): 142–152].
3. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. (2017). Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan medical journal.* 34 (2): 90–101.
4. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G et al. (2009). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 61: 658–666.
5. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2018). Information on Paediatric Rheumatic Diseases. URL: <https://www.primto.it/pediatric-rheumatology/GB/info/2/Juvenile-Idiopathic-Arthritis>.
6. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D et al. (2010). EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 69: 325–331.
7. Ravelli A, Martini A. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 369 (9563): 767–778.
8. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G et al. (2018). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 77: 819–828.
9. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman et al. (2019). American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol.* 71: 846–863.
10. Schoemaker CG, Swart JF, Wulffraat NM. (2020, Apr 16). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: what is the optimal target definition to reach all goals? *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 (1): 34.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 236-21-97. <http://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.
 Арцимович Агар Георгіївна — аспірант каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
 Стаття надійшла до редакції 18.02.2020 р.; прийнята до друку 10.06.2020 р.

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care

November 12–13, 2020 Budapest, Hungary

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care for the year of 2020 is accompanying undeniable research and most recent advancements in child healthcare. This conference will be an immense stage which will give an overpowered platform where a pediatric scientist feel satisfied to be a piece of this Euro Clinical Pediatrics gathering which will be held during November 12–13, 2020 at Budapest, Hungary.

Clinical Pediatrics & Child Care conferences deeply perceiving in many instances, children are becoming the host for the new and unforeseen diseases which are propelling with day by day variations as the new born, child, adolescents are with undeveloped immunity in compared to the adult. As a confrontation to these new developing diseases the latest researches and new techniques are able to overcome the childhood diseases and marking up tomorrow's child healthcare with a livelihood and complete awareness. The conference will speak on a theme — **Disseminating the Latest Challenges and Innovations to Save a Child.**

Majorly it provides:

- The unknown challenges faced by an experienced during their research
- Meet and greet the experts, influencers, frontiers in pediatrics
- Keynote forums and lectures by Prominent Professors, Academicians, Pediatricians, and more
- Global networking will helps in transferring and exchanging ideas
- New environment to learn new things

Completely, the Euro *Clinical Pediatrics* will offer you a meaningful and worthy experience being a part of this international pediatrics conference.

More information: <https://euroclinical.pediatricsconferences.com/>

УДК 616.1:616.8-09.832]-053.2

Т.А. Ковальчук

Особенности профиля витамина В₆ у детей та підлітків із вазовагальними синкопе

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, «м. Тернопіль»

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 61-66. doi 10.15574/SP.2020.108.61

For citation: Kovalchuk TA. (2020). Features of vitamin B6 profile in children and adolescents with vasovagal syncope. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 61-66. doi 10.15574/SP.2020.108.61

Нещодавні наукові дослідження звертають увагу на дефіцит вітамінів групи В та їх можливий вплив на частоту і тяжкість клінічних проявів синкопе. Хоча дослідження з вивчення ролі вітаміну В₆ у патогенезі вазовагальних синкопе досі не проводилися, вплив дефіциту цього вітаміну на розвиток автономної дисфункції безсумнівний.

Мета — вивчити показники вітаміну В₆ у сироватці крові дітей та підлітків із вазовагальними синкопе, оцінити можливі взаємозв'язки між концентрацією вітаміну В₆ та основними клініко-лабораторними параметрами захворювання.

Матеріали та методи. Основну групу становили 30 дітей віком 8–17 років із діагнозом вазовагального синкопе, групу порівняння — 23 практично здорові дитини аналогічного віку. Визначення вітаміну В₆ та гомоцистеїну в сироватці крові проводили колориметричним методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Molobind. Субоптимальний рівень вітаміну В₆ визначали за умови, якщо його сироваткова концентрація становила 4,94–7,41 мкг/л (еквівалентно 20–30 нмоль/л), дефіцит — за його рівня <4,94 мкг/л (еквівалентно <20 нмоль/л).

Результати. Показник вітаміну В₆ у групі вазовагальних синкопе становив 10,42±0,93 мкг/л та був достовірно нижчим порівняно зі здоровими респондентами — 16,11±1,15 мкг/л (p=0,0003). Поширеність субоптимального рівня вітаміну В₆ дорівнювала 23,3%, дефіциту — 10,0%. Рівень гомоцистеїну був підвищений у респондентів із вазовагальними синкопе (p<0,05). Вітамін В₆ корелював із середньою ЧСС за добу (r=0,42), середньою ЧСС в активний період доби (r=0,45), максимальною ЧСС за добу (r=0,41), модою (r=-0,38) та середнім значенням інтервалу P-Q (r=-0,48), модою інтервалу Q-T (r=-0,40).

Висновки. У сироватці крові пацієнтів із вазовагальними синкопе виявлено достовірне зниження концентрації вітаміну В₆. Зниження показника вітаміну В₆ асоціюється зі зменшенням ЧСС, збільшенням моди та середнього значення інтервалу P-Q, моди інтервалу Q-T. Отримані результати підтверджують опосередкований вплив вітаміну В₆ на розвиток автономної дисфункції та важливість визначення вітаміну В₆ усім дітям та підліткам із вазовагальним синкопе.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вазовагальні синкопе, вітамін В₆, діти.

Features of vitamin B₆ profile in children and adolescents with vasovagal syncope

T.A. Kovalchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Recent studies have drawn attention to the deficiency of B-group vitamins and their possible impact on the frequency and severity of clinical manifestations of syncope. Although studies of vitamin B₆ role in the pathogenesis of vasovagal syncope have not yet been conducted, the effect of this vitamin deficiency on the development of autonomic nervous system dysfunction is not in doubt.

Purpose — to study the vitamin B₆ serum level in children and adolescents with vasovagal syncope, to assess the possible relationships between the vitamin B₆ concentration and main clinical and laboratory parameters of the disease.

Materials and methods. The main group consisted of 30 children aged 8–17 years with a diagnosis of vasovagal syncope. The comparison group consisted of 23 healthy children of the same age. The determination of vitamin B₆ and homocysteine in serum was performed by a colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay using the Monobind test system. The suboptimal vitamin B₆ level was determined at its concentration 4.94–7.41 μg/l (equivalent to 20–30 nmol/l), vitamin B₆ deficiency was determined at its concentration <4.94 μg/l (equivalent to <20 nmol/l).

Results. In the group of vasovagal syncope vitamin B₆ level was 10.42±0.93 μg/l. It was significantly lower compared to healthy respondents — 16.11±1.15 μg/l (p=0.0003). The prevalence of suboptimal vitamin B₆ level was 23.3%, deficiency — 10.0%. Homocysteine level was elevated in respondents with vasovagal syncope (p<0.05). Vitamin B₆ correlated with the average heart rate per 24 hours (r=0.42), the average heart rate during the active period of the day (r=0.45), the maximum heart rate per 24 hours (r=0.41), the mode (r=-0.38) and mean value of PQ interval (r=-0.48), the mode of QT interval (r=-0.40).

Conclusions. There is a significant decrease in serum vitamin B₆ in patients with vasovagal syncope. Low serum vitamin B₆ is associated with a decrease in heart rate, an increase the mode and average value of PQ interval, the mode of QT interval. This results confirm the indirect effect of vitamin B₆ on the development of autonomic dysfunction and the importance of determining vitamin B₆ in all children and adolescents with vasovagal syncope.

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

No conflict of interest were declared by the author.

Key words: vasovagal syncope, vitamin B₆, children.

Особенности профиля витамина В₆ у детей и подростков с вазовагальными синкопе

Т.А. Ковальчук

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

Последние научные исследования обращают внимание на дефицит витаминов группы В и их возможное влияние на частоту и тяжесть клинических проявлений обмороков. Хотя исследования по изучению роли витамина В₆ в патогенезе вазовагальных синкопе до сих пор не проводились, влияние дефицита этого витамина на развитие автономной дисфункции не вызывает сомнения.

Цель — изучить показатели витамина В₆ в сыворотке крови детей и подростков с вазовагальными обмороками, оценить возможные взаимосвязи между концентрацией витамина В₆ и основными клинико-лабораторными параметрами заболевания.

Материалы и методы. Основную группу составили 30 детей в возрасте 8–17 лет с диагнозом вазовагального обморока, группу сравнения — 23 практически здоровые ребенка аналогичного возраста. Определение витамина В₆ и гомоцистеина в сыворотке крови проводили с помощью колориметрического метода иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Molobind. Субоптимальный уровень витамина

В₆ определяли, если его концентрация в сыворотке крови составляла 4,94–7,41 мкг/л (эквивалентно 20–30 нмоль/л), дефицит витамина В₆ диагностировали при его уровне <4,94 мкг/л (эквивалентно <20 нмоль/л).

Результаты. Показатель витамина В₆ в группе вазовагальных обмороков составил 10,42±0,93 мкг/л и был достоверно ниже по сравнению со здоровыми респондентами — 16,11±1,15 мкг/л (p=0,0003). Распространенность субоптимального уровня витамина В₆ — 23,3%, дефицита — 10,0%. Уровень гомоцистеина был повышен у респондентов с вазовагальными синкопе (p<0,05). Витамин В₆ коррелировал со средней ЧСС за сутки (r=0,42), средней ЧСС в активный период суток (r=0,45), максимальной ЧСС за сутки (r=0,41), модой (r=-0,38) и средним значением интервала P-Q (r=-0,48), модой интервала Q-T (r=-0,40).

Выводы. У в сыворотке крови пациентов с вазовагальными обмороками выявлено достоверное снижение концентрации витамина В₆. Снижение показателя витамина В₆ ассоциируется с уменьшением ЧСС, увеличением моды и среднего значения интервала P-Q, моды интервала Q-T. Полученные результаты подтверждают опосредованное влияние витамина В₆ на развитие автономной дисфункции и важность определения витамина В₆ всем детям и подросткам с вазовагальными обмороками.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: вазовагальные обмороки, витамин В₆, дети.

Вступ

Європейська асоціація кардіології (2018) визначає синкопе як короткотривалу втрату свідомості внаслідок церебральної гіперфузії, яка характеризується раптовим початком, короткою тривалістю і повним спонтанним одужанням [7]. Синкопальні стани є досить поширеною проблемою в педіатричній практиці. Протягом перших 20 років життя приблизно у 15% дітей спостерігається щонайменше один епізод синкопе. При цьому основна скарга на короткотривалу втрату свідомості припадає на 1% усіх відвідувань педіатричної служби невідкладної допомоги [4]. Найпоширенішим видом короткотривалої непритомності є рефлекторне синкопе, серед якого левову частку становить вазовагальне синкопе (ВВС). ВВС виникає у 40% усіх синкопальних станів неуточненої етіології та обумовлене дисбалансом вегетативної нервової системи [27].

В основі розвитку ВВС є рефлекс Бецьольда—Яриша. Під час ортостазу кров депонується у венах нижніх кінцівок, порожнини тазу та черевної порожнини. Зменшення притоку крові до серця проявляється зниженням тиску в лівому шлуночку і, як наслідок, збільшенням сили та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Це призводить до посиленої аферентної імпульсації від механорецепторів лівого шлуночка і виникнення рефлексу Бецьольда—Яриша, що проявляється активацією парасимпатичної нервової системи і супроводжується гіпотензією і/або брадикардією [21]. Однак останніми роками все більше наукових досліджень зосереджені на пошуку інших можливих механізмів розвитку ВВС. Так, деякі з них пояснюють надмірну вазодилатацію підвищенням рівня адреналіну та зростанням активності оксиду азоту [16]. Також дискутується роль таких нейрогормонів, як норадреналіну та вазопресину в патофізіології ВВС [5].

Чимало нещодавніх наукових повідомлень звертають увагу на дефіцит вітамінів групи В та їх можливий вплив на частоту і тяжкість клінічних проявів синкопе. Так, у плазмі пацієнтів із синдромом постуральної тахікардії, клінічні симптоми якого включають синкопе, виявлено дефіцит вітаміну В₁ [6]. Також у дітей із синдромом постуральної тахікардії та синкопе встановлено гіперцистеїнемію [20]. Як відомо, гомоцистеїн сироватки крові є дуже чутливим маркером статусу вітамінів В₆, В₁₂ і фолієвої кислоти. Рівень гомоцистеїну підвищується задовго до того, як класичний дефіцит фолатів та вітамінів В₆ і В₁₂ стане очевидним [12]. Однак лєвова частка усіх досліджень останніх років у цій галузі присвячена розвитку дефіциту вітаміну В₁₂ у пацієнтів із ВВС [1,13,14,25]. Існують лише поодинокі повідомлення щодо вивчення профілю фолієвої кислоти в пацієнтів із ВВС. Більшість із них підтверджують нормальну концентрацію фолатів у сироватці крові цих пацієнтів [15,23,25]. Хоча дослідження щодо вивчення ролі вітаміну В₆ у патогенезі ВВС у дітей та підлітків досі не проводилися, вплив дефіциту цього вітаміну на розвиток дисфункції автономної нервової системи безсумнівний [32].

Водорозчинний вітамін В₆ міститься у великій кількості в продуктах харчування, насамперед у м'ясі, рибі, горіхах, бобах, злаках, фруктах та овочах. Крім того, цей вітамін є в багатьох полівітамінних препаратах для дорослих і дітей. Як кофактор вітамін В₆ бере участь у понад 100 ферментативних реакціях, включаючи метаболізм амінокислот (зокрема гомоцистеїну), вуглеводний обмін (у т.ч. глюконеогенез та глікогеноліз) і обмін ліпідів. Вітамін В₆ відіграє важливу роль у когнітивному розвитку шляхом синтезу нейротрансмітерів серотоніну та норадреналіну, бере участь у регуляції імунної відповіді організму шляхом

виробництва інтерлейкіну-2, а також в утворенні гемоглобіну [3,17,30].

Організм людини не депонує вітамін В₆, тому цей вітамін щоденно має надходити з харчовим раціоном у віковій фізіологічній дозі. Вітамін В₆ всмоктується переважно в тонкому кишечнику і метаболізується до активних форм у мітохондріях та цитозолі печінки; утримується в плазмі у вигляді зв'язаної з альбуміном форми та екскретується нирками. Період напіввиведення піридоксину становить 15–20 днів [18]. Дефіцит вітаміну В₆ викликає такі симптоми, як втому, дратівливість, депресію, безсоння, запаморочення, сповільнений психомоторний розвиток, судоми, артеріальну гіпертензію, анемію, підвищену схильність до розвитку атеросклерозу та онкологічних захворювань [3,9,11,31]. Ізольований дефіцит вітаміну В₆ зустрічається рідко і зазвичай поєднується з дефіцитом інших вітамінів групи В, найчастіше фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ [8].

Мета дослідження — вивчити показники вітаміну В₆ у сироватці крові дітей та підлітків із ВВС; оцінити можливі взаємозв'язки між концентрацією вітаміну В₆ та основними клініко-лабораторними параметрами ВВС.

Матеріали та методи дослідження

Основну групу становили 30 дітей віком 8–17 років із діагнозом ВВС. Для діагностики ВВС використовували діагностичні критерії Європейського товариства кардіологів (2018) [7]. Критерії включення дітей у дослідження: 1) мінімум один епізод ВВС протягом останнього місяця; 2) нормальна реакція на тест активного ортостазу для виключення синкопе ортостатичного генезу [28]; 3) відсутність структурних захворювань серця та даних електрокардіографії, що свідчать про аритмогенний генез синкопе; 4) відсутність на електроенцефалографії ознак епілептиформної активності головного мозку; 5) відсутність будь-якої іншої очевидної етіології синкопе; 6) відсутність супутніх хронічних або гострих захворювань; 7) відсутність в анамнезі застосування будь-яких препаратів вітамінів групи В протягом останніх 6 місяців. Для діагностики ВВС у дітей та їх диференційної діагностики з епілепсією використовували Calgary Syncope Seizure Score і Modified Calgary Syncope Seizure Score [33].

До групи порівняння увійшли 23 практично здорові дитини аналогічного віку, які не мали скарг, анамнестичних даних і клінічних ознак,

що свідчили б про гострі або хронічні захворювання.

У роботі дотримувалися етичних принципів щодо людей, які виступали суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина була їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007). На проведення досліджень отримали інформовану згоду батьків, дітей.

В усіх пацієнтів провели забір венозної крові у кількості 5 мл. Сироватку крові відокремлювали за допомогою центрифугування і зберігали за температури -80°C до початку аналізу. Визначення вітаміну В₆ і гомоцистеїну проводили за допомогою колориметричного методу імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Monobind (США) у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Субоптимальний рівень вітаміну В₆ визначали за умови, якщо його сироваткова концентрація становила 4,94–7,41 мкг/л (еквівалентно 20–30 нмоль/л), дефіцит вітаміну В₆ встановлювали при його рівні <4,94 мкг/л (еквівалентно <20 нмоль/л) [26]. Пацієнти з клініко-лабораторними ознаками анемії виключали з дослідження. Забір крові проводили з вересня 2018 р. по лютий 2020 р., за винятком літніх місяців, для нівелювання впливу сезонного чинника на рівень вітаміну В₆ (фізіологічно обумовлене підвищене споживання населенням фруктів, овочів та зелені в умовах клімату України).

Для оцінки взаємозв'язків між сироватковою концентрацією вітаміну В₆ та основними показниками електричної активності серця усім пацієнтам проводили добове моніторування електричної активності серця з використанням системи 3-канального моніторування за Холтером (SDM3, Україна). Аналіз атріоventрикулярного проведення (мода та середнє значення інтервалу P-Q) і тривалості електричної систоли (мода та середнє значення інтервалу Q-T) здійснювали за допомогою комп'ютерної програми після мануального видалення усіх артефактів.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою осцилометричного монітора ВАТ41-2 (Україна) з використанням манжети відповідного розміру про-

Таблиця 1

Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів

Показник	Група ВВС (n=30)	Контрольна група (n=23)	p
Вік, роки	14,40±0,41	12,70±0,49	0,084720
Хлопці/дівчата, n	15/15	8/15	0,267900
Вік на момент першого синкопе, роки	13,13±0,55		
Кількість епізодів синкопе за життя, n	3,90±1,00		
Calgary Syncope Score, бали	1,40±0,41		
Modified Calgary Syncope Seizure Score, бали	-2,87±0,38		
ІМТ, кг/м ²	20,4±0,69	18,80±0,54	0,219730
Середня ЧСС за добу, уд/хв	75,00±2,04	77,88±1,96	0,163076
Середній САТ за добу, мм рт. ст.	112,50±1,36	110,54±1,19	0,303646
Середній ДАТ за добу, мм рт. ст.	65,80±0,92	64,13±0,68	0,184201
Гемоглобін, г/л	141,40±2,95	135,20±2,50	0,140482
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,88±1,13	4,58±0,14	0,086168
Гомоцистеїн, мкмоль/л	13,86±0,97	7,81±0,36	0,000003*

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок застосовано критерій Манна–Уїтні, крім показника хлопці/дівчата, де застосовано критерій χ^2 .

* – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

тягом 24 год за умови звичайного функціонування. Артеріальний тиск (АТ) реєстрували на «неробочій» руці, однак у разі асиметрії понад 10 мм рт. ст. – на руці з більшим значенням АТ. Автоматичні вимірювання проводили кожні 15 хв протягом дня та кожні 30 хв протягом ночі. Для інтерпретації показників ДМАТ використовували рекомендації Європейського товариства гіпертензії 2014 року [24].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичного пакету програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань наведені як середнє арифметичне (М) ± середнє квадратичне відхилення (m). Порівняння між групою ВВС та контрольною

групою проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювали з використанням критерію χ^2 . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Значущість відмінностей брали за вірогідну при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом останніх років роль вітаміну В₆ у розвитку та функціонуванні нервової системи суттєво переглянули. Значною мірою цьому сприяло поглиблене вивчення специфічних генетичних метаболічних захворювань, що призводять до функціонального дефіциту вітаміну В₆, у т.ч. піридоксинзалежної епілепсії [2]. Попри це, епідеміологічні дослідження щодо поширеності дефіциту вітаміну В₆ як серед здорового, так і хворого населення, доволі лімітовані. За окремими літературними даними, поширеність дефіциту вітаміну В₆ серед підлітків та молодих людей значно вища, ніж у популяції загалом. Це може бути пов'язано з дисбалансом між підвищеною потребою у вітаміні В₆ та зниженому його засвоєнню.

Таблиця 2

Дескриптивна статистика профілю вітаміну В₆ в обстежених групах дітей

Статистичний показник	Вітамін В ₆ , мкг/л	
	група ВВС (n=30)	контрольна група (n=23)
Медіана	8,820000	14,400000
Мінімум	4,230000	8,980000
Максимум	22,700000	28,300000
25-й перцентиль	6,140000	11,850000
75-й перцентиль	14,520000	19,740000

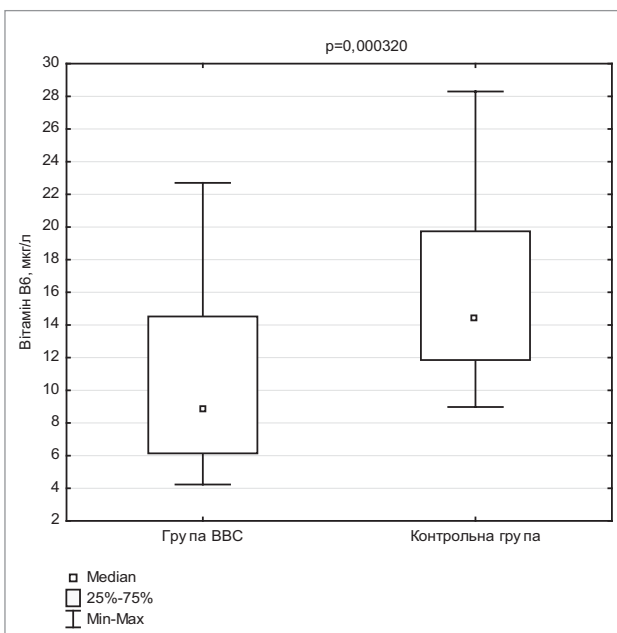


Рис. Концентрація вітаміну В₆ у сироватці крові обстежених дітей. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовано критерій Манна–Уїтні

Таблиця 3

Особливості вітамін В₆ статусу в дітей із вазовагальними синкопе та контрольній групі

Вітамін В ₆ статус	Група ВВС (n=30)		Контрольна група (n=23)		χ ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Оптимальний рівень вітаміну В ₆	20	66,7	23	100	9,45	0,0021*
Субоптимальний рівень вітаміну В ₆	7	23,3	0	0	6,18	0,0129*
Недостатність вітаміну В ₆	3	10,0	0	0	2,44	0,1184

Підвищена потреба у вітаміні В₆ обумовлена швидким ростом у цей період розвитку, тоді як засвоєння знижується через неадекватне споживання їжі, часто пов'язане з ожирінням, шкідливими звичками та використанням контрацептивів, протиепілептичних препаратів [2, 10].

Демографічні та клінічні показники залучених у цьому дослідженні пацієнтів наведено в таблиці 1. За результатами демографічних та клінічних показників діти і підлітки обох груп були зіставними. Це дало змогу нівелювати вплив статі, віку, дефіциту та надлишкової маси тіла, ожиріння, підвищеного АТ та анемії на рівні вітаміну В₆ у сироватці крові обстежених [29].

Показник вітаміну В₆ у групі пацієнтів із ВВС становив 10,42±0,93 мкг/л та був достовірно нижчим порівняно зі здоровими респондентами — 16,11±1,15 мкг/л; p=0,0003 (рис.). При цьому спостерігалось достовірне підвищення показника гомоцистеїну в дітей та підлітків із ВВС (табл. 1).

Результати дескриптивного аналізу профілю вітаміну В₆ наведено в таблиці 2. Беручи до уваги сироваткові рівні вітаміну В₆ [26], нами встановлено, що частка субоптимального рівня та недостатності вітаміну В₆ у групі ВВС становила 33,3% і зовсім не реєструвалася у групі здорових дітей (табл. 3). Ми не змогли порівняти отримані результати з іншими дослідженнями, оскільки не знайшли жодних наукових повідомлень із вивчення концентрації вітаміну В₆ у сироватці крові дітей із ВВС. Однак чимало досліджень доводять роль дефіциту окремих вітамінів групи В у розвитку синкопе. Так, Pektaş A. et al., обстеживши 160 дітей, показали, що дефіцит вітаміну В₁₂ у дітей із ВВС відмічається у 52,5% респондентів із негативним та у 80,0% із позитивним тілтестом. Автори дійшли висновку, що дефіцит вітаміну В₁₂ може впливати на розвиток ВВС через зниження мієлінізації нервових волокон, сповільнення нервової провідності та підвищення концентрації норадреналіну [25]. T. Oner et al. висунули гіпотезу, що дефіцит вітаміну В₁₂ у пацієнтів із синдромом постуральної тахікардії, яка включає і симптоми синкопе, може

викликати дисфункцію барорецепторів симпатичної нервової системи [23]. Li Y. et al. виявили зростання частоти гіпергомоцистеїнемії серед дітей із синдромом постуральної тахікардії та припустили, що гомоцистеїн може бути залучений у патогенез синкопе [20]. Blitshteyn S. довела зростання дефіциту вітаміну В₁ серед пацієнтів із синдромом постуральної тахікардії [6].

Побудова кореляційної моделі між сироватковою концентрацією вітаміну В₆ та деякими клініко-лабораторними показниками ВВС дала змогу встановити деякі взаємозв'язки. Вітамін В₆ корелював із рівнем гомоцистеїну в сироватці крові. Як відомо, саме гомоцистеїн є чутливим маркером статусу вітаміну В₆ [12]. Також виявлено кореляційні взаємозв'язки між вітаміном В₆ та середньою ЧСС за добу (r=0,42; p=0,02), середньою ЧСС в активний період доби (r=0,45; p=0,01) та максимальною ЧСС за добу (r=0,41; p=0,03) за даними моніторингу за Холтером. Зменшення рівня вітаміну В₆ асоціювалося зі збільшенням моди (r=-0,38; p=0,04) та середнього значення інтервалу P-Q (r=-0,48; p=0,01), а також моди інтервалу Q-T (r=-0,40; p=0,03). Станом на сьогодні доведено, що подовження інтервалів P-Q та Q-T є одним із проявів автономної дисфункції в дітей та підлітків [19,22]. Отримані результати підтверджують опосередковану роль дефіциту вітаміну В₆ у генезі автономної дисфункції [32]. За даними ДМАТ не виявлено жодних кореляційних зв'язків між рівнем вітаміну В₆ і середніми значеннями АТ (доба, день, ніч) варіабельністю АТ, нічним зниженням АТ, ранковим підвищенням АТ, індексом часу гіпертензії та індексом площі під графіком (доба, день, ніч), індексом резистентності судин (p>0,05).

Висновки

Порівняно зі здоровими дітьми в сироватці крові пацієнтів із ВВС достовірно знижена концентрація вітаміну В₆. Поширеність субоптимального рівня вітаміну В₆ становить 23,3%, дефіциту — 10,0%. Зниження у сироватці крові дітей вмісту вітаміну В₆ асоціюється зі змен-

шенням ЧСС, збільшенням моди та середнього значення інтервалу P-Q, моди інтервалу Q-T. Отримані результати підтверджують опосередкований вплив вітаміну B₆ на розвиток автономної дисфункції та важливість визначення вітаміну B₆ в усіх дітей і підлітків із щонайменше одним епізодом ВВС.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом розвитку науки в цій галузі є поглиблене вивчення можливих патогенетичних взаємозв'язків між рівнем вітаміну B₆ у сироватці крові та частотою й тяжкістю клінічних проявів різних патогенетичних варіантів синкопе у дітей та підлітків —

рефлекторних, унаслідок ортостатичної гіпотензії та кардіогенних. Такі дослідження дадуть змогу розробити адекватні дієтичні рекомендації та обґрунтувати доцільність введення в раціон пацієнтів із синкопе харчових добавок вітаміну B₆ на підставі оцінки ефективності використання препаратів піридоксину у профілактиці та лікуванні повторних синкопальних станів.

Інформація про фінансування

Дослідження проведено виключно з ініціативи автора та не фінансовано жодною організацією або грантом.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Acar Arslan E, Arslan E, Serin M, Turan O. (2015). P2 - 2736: Vitamin B12 deficiency and neurologic findings: Retrospective analysis of 124 patients European Journal of Paediatric Neurology. 19 (1): 95.
- Albersen M, Bosma M, Jans JJ, Hofstede FC, van Hasselt PM, de Sainvan der Velden MG, Visser G, Verhoeven-Duif NM. (2015). Vitamin B₆ in plasma and cerebrospinal fluid of children. PloS one. 10 (3): e0120972.
- Altun H, Sahin N, Belge Kurutas E, Gungor O. (2018). Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Psychiatr Danub. 30 (3): 310–316.
- Anderson JB, Willis M, Lancaster H et al. (2016). The Evaluation and Management of Pediatric Syncope. Pediatric Neurology. 55: 6–13.
- Benditt DG, van Dijk JG, Krishnappa D et al. (2020). Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults. Front. Cardiovasc. Med. 7: 76.
- Blitshteyn S. (2017). Vitamin B1 deficiency in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), Neurological Research. 39 (8): 685–688.
- Brignole M, Moya A, Lange FJ et al. (2018). ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal. 39 (21):1883–1948.
- Brown MJ, Beier K. (2020). Vitamin B₆ Deficiency (Pyridoxine). StatPearls [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579>.
- Dakshinamurti K, Dakshinamurti S, Czubyrt MP. (2017). Vitamin B₆: Effects of Deficiency, and Metabolic and Therapeutic Functions. Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Eds Preedy V, Patel V. Cham: Springer.
- Deac OM, Mills JL, Shane B et al. (2015). Tryptophan catabolism and vitamin B-6 status are affected by gender and lifestyle factors in healthy young adults. The Journal of nutrition. 145 (4): 701–707.
- Echaniz-Laguna A, Mourrot-Cottet R, Noel E, Chanson JB. (2018). Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy in a patient with homocystinuria. BMJ Case Rep. pii: bcr-2018-225059.
- Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R et al. (2006). Total plasma homocysteine, folate, and vitamin b12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003–2004) / a cross — sectional population based study. BMC Public Health. 6: 29.
- Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Wilson JM. (2012). Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. Texas Heart Institute Journal. 39 (5): 722–723.
- Ghaznain M, Donnelly TM, Halpenny L. (2017). 019 Tilt Table Test Outcome in the Diagnosis and Prevalence of Syncope in Patients with Vitamin D and Vitamin B12 Deficiency. Age and Ageing. 46 (3): 13–59.
- Gulacti U, Lok U, Hatipoglu S et al. (2014). Assessment of vitamin B12 and folic acid deficiency in emergency department as a cause of acute presentation of dizziness. Acta Medica Mediterranea. 30: 771–774.
- Jardine DL, Wieling W, Brignole M et al. (2018). The pathophysiology of the vasovagal response. Heart rhythm. 15 (6): 921–929.
- Johnstone DL, Al-Shekaili HH, Tarailo-Graovac M et al. (2019). PLPHP deficiency: clinical, genetic, biochemical, and mechanistic insights. Brain. 142 (3): 542–559.
- Kjeldby IK, Fosnes GS, Ligaarden SC et al. (2013). Vitamin B₆ deficiency and diseases in elderly people — a study in nursing homes. BMC Geriatr. 13: 13.
- Lee DH, Lee KM, Yoon JM et al. (2016). P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in adolescents with neurocardiogenic syncope. Korean J Pediatr. 59 (11): 451–455.
- Li Y, He B, Li H et al. (2018). Plasma homocysteine level in children with postural tachycardia syndrome. Front Pediatr. 6: 375.
- Marushko TV. (2017). Syncope at children. Pediatrician. 5–6 (56–57): 11–18. [Марушко ТВ. (2017). Синкопальні стани у дітей. Дитячий лікар. 5–6 (56–57): 11–18].
- Meki B, Zubeyde FD, Fikri D et al. (2019). Prolonged QT dispersion is associated with pediatric syncope. The Turkish Journal of Pediatrics. 61 (1): 85–91.
- Oner T, Guven B, Tavli V et al. (2014). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Vitamin B12 Deficiency in Adolescents. Pediatrics. 133 (1): 138–142.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 32 (7): 1359–1366.
- Pektas A, Koken R, Koca HB. (2018). Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 27: 176–181.
- Stover PJ, Field MS. (2015). Vitamin B-6. Adv Nutr. 6 (1): 132–133.
- Stryjewski PJ, Kuczaj A, Brackowski R et al. (2015). The clinical course of presyncope in the differential diagnosis of syncope. Russian Journal of Cardiology. 9 (125): 55–58. [Stryjewski PJ, Kuczaj A, Brackowski R et al. (2015). The clinical course of presyncope in the differential diagnosis of syncope. Российский журнал кардиологии. 9 (125): 55–58].
- Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y et al. (2009). Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. Pediatr Int. 51: 169–179.
- Ueland PM, Ulvik A, Rios-Avila L et al. (2015). Direct and Functional Biomarkers of Vitamin B₆ Status. Annu Rev Nutr. 35: 33–70.
- Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. (2019). Disorders affecting vitamin B₆ metabolism. J. Inherit. Metab. Dis. 42 (4): 629–646.
- Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. (2019). Disorders affecting vitamin B₆ metabolism. J Inherit Metab Dis. 42: 629–646.
- Zhong J, Trevisi L, Urch B et al. (2017). B-vitamin Supplementation Mitigates Effects of Fine Particles on Cardiac Autonomic Dysfunction and Inflammation: A Pilot Human Intervention Trial. Scientific reports. 7: 45322.
- Zou R, Wang S, Zhu L et al. (2017). Calgary score and modified Calgary score in the differential diagnosis between neurally mediated syncope and epilepsy in children. Neurol Sci. 38 (1): 143–149.

Відомості про авторів:

Ковальчук Тетяна Анатоліївна — к. мед. н., доц. каф. педіатрії №2 Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2455-3278>.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2020 р.; прийнята до друку 29.05.2020 р.

УДК 616-053.31:616.94]-022-06:614.715:519.24

Л.О. Безруков, О.В. Власова, Є.З. Трекуш

Математична модель сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях різної екологічної обстановки

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 67-72. doi 10.15574/SP.2020.108.67

For citation: Besrukov LO, Vlasova OV, E.Z. Trekush (2020). Mathematical model of sepsis of newborn, whose parents lived in places of different environmental situation. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 67-72. doi 10.15574/SP.2020.108.67

Мета — створити математичну модель у новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, батьки яких проживали в місцях із різною екологічною обстановкою, для подальшого удосконалення менеджменту сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях із несприятливою екологічною обстановкою.

Матеріали та методи. Обстежено 260 новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, народжених від батьків, які проживали в різних екологічних умовах. Групоформувальною ознакою комплексної оцінки тривалого навантаження на організм батьків новонароджених антропогенного забруднення повітря, води і ґрунту в районах областей був запропонований коефіцієнт екологічного ризику (КЕР) з урахуванням екологічної обстановки в обласних центрах.

Результати. Проведений аналіз взаємозв'язку показників комплексного обстеження хворих на сепсис показав, що між екологічною обстановкою місць проживання батьків новонароджених, факторами ризику розвитку неонатального сепсису та його клінічно-лабораторними проявами існує вірогідний зв'язок. Установлено, що в створеній математичній моделі тяжкості сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях підвищеного екологічного ризику, основними компонентами головних факторів були КЕР, малий гестаційний вік, фактори ризику розвитку раннього і пізнього сепсису, показники метаболічного і дихального ацидозу, підвищений вміст у крові інтерлейкіну-8 і поліорганна дисфункція, а також наявність апоптозу.

Висновки. Математична модель неонатального сепсису, створена за допомогою багатofакторного кореляційного аналізу, свідчить про наявність двох фенотипів сепсису новонароджених, в основі яких лежить екологічна характеристика місць проживання батьків хворих дітей. На базі вищезазначеного в подальшому буде створено алгоритм менеджменту сепсису новонароджених.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: неонатальний сепсис, коефіцієнт екологічного ризику, математична модель.

Mathematical model of sepsis of newborn, whose parents lived in places of different environmental situation

L.O. Besrukov, O.V. Vlasova, E.Z. Trekush

HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Purpose — to create a mathematical model of newborns with neonatal sepsis whose parents lived in places with different environmental conditions with further improvement of sepsis management of newborns whose parents lived in places with unfavorable environmental conditions.

Materials and methods. We examined 260 newborns with neonatal sepsis, whose parents lived in different environmental conditions. The proposed environmental risk factor (CER) taking into account the environmental situation in the regional centers was a group-forming feature of a comprehensive assessment of the long-term burden on the body of parents of newborns of anthropogenic pollution of air, water and soil in the regions.

Results. The analysis of the relationship between the indicators of a comprehensive examination of patients with sepsis showed that there is a probable connection between the environmental situation of the parents of newborns, risk factors for neonatal sepsis and its clinical and laboratory manifestations. It is established that in the created mathematical model of severity of sepsis of newborns whose parents lived in places of the increased ecological risk, the main components of the main factors were KER, small gestational age, risk factors of early and late sepsis, indicators of metabolic and respiratory acidosis, the increased content of blood. -8 and multiorgan dysfunction, as well as the presence of apoptosis.

Conclusions. The mathematical model of neonatal sepsis, created by multifactor correlation analysis, indicates the presence of two phenotypes of neonatal sepsis, which are based on the ecological characteristics of the habitats of parents of sick children, which will further create a neonatal sepsis management algorithm.

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

The authors declare no conflict of interest.

Key words: neonatal sepsis, ecological risk coefficient, mathematical model.

Математическая модель сепсиса новорожденных, родители которых проживали в местах с различной экологической обстановкой

Л.А. Безруков, Е.В. Власова, Е.З. Трекуш

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Цель — создать математической модели у новорожденных, больных неонатальным сепсисом, родители которых проживали в местах с разной экологической обстановкой, с дальнейшим усовершенствованием менеджмента сепсиса новорожденных, родители которых проживали в местах с неблагоприятной экологической обстановкой.

Материалы и методы. Обследовано 260 новорожденных, больных неонатальным сепсисом, родители которых проживали в разных экологических условиях. Группоформирующим признаком комплексной оценки длительной нагрузки на организм родителей новорожденных антропогенного загрязнения воздуха, воды и почвы в районах областей выступал предложенный коэффициент экологического риска (КЭР) с учетом экологической обстановки в областных центрах.

Результаты. Проведенный анализ взаимосвязи показателей комплексного обследования больных сепсисом показал, что между экологической обстановкой мест проживания родителей новорожденных, факторами риска развития неонатального сепсиса и его клинико-лабораторными проявлениями существует вероятная связь. Установлено, что в созданной математической модели тяжести сепсиса новорожденных, родители которых проживали в местах повышенного экологического риска, основными компонентами главных факторов были КЭР, малый гестационный возраст, факторы риска развития раннего и позднего сепсиса, показатели метаболического и дыхательного ацидоза, повышенное содержание в крови интерлейкина-8 и полиорганная дисфункция, а также наличие апоптоза.

Выводы. Математическая модель неонатального сепсиса, созданная с помощью многофакторного корреляционного анализа свидетельствует о наличии двух фенотипов сепсиса новорожденных, в основе которых лежит экологическая характеристика мест проживания родителей больных детей. На базе вышеуказанного в дальнейшем будет создан алгоритм менеджмента сепсиса новорожденных.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, коэффициент экологического риска, математическая модель.

Тривале проживання батьків у місцях хронічного впливу несприятливих екологічних факторів підвищує ризик порушень розвитку плода. Це може проявитися у структурних аномаліях, передчасному народженні, а також у критичних ситуаціях позаутробного життя [1–4]. Одним із таких критичних епізодів можна вважати сепсис новонароджених, який, відповідно до гіпотези [5,6], може відрізнитися за своїм перебігом у тих випадках захворювання, коли батьки проживають у більш сприятливій екологічній обстановці. Слід визнати, що ця гіпотеза підтверджена в численних дослідженнях серед дорослих [7,8], однак подібні дослідження майже не проводилися серед дітей, хоча є актуальними і перспективними як у плані профілактики порушень розвитку плода, так і стосовно раціонального ведення новонароджених, хворих на сепсис.

Мета дослідження — створити математичну модель у новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, батьки яких проживали в місцях із різною екологічною обстановкою, для подальшого удосконалення менеджменту сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях із несприятливою екологічною обстановкою.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 260 пацієнтів, хворих на неонатальний сепсис, у Чернівецькій та Хмельницькій областях. Критерії включення:

- інформована згода батьків на проведення дослідження;
- діагностичні критерії сепсису в новонароджених;
- неонатальний період життя;
- постійне проживання батьків у місцях із визначеною величиною екологічного навантаження факторів навколишнього середовища на організм;
- перший день захворювання та інтенсивне лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Критерії виключення:

- вроджені вади розвитку в новонароджених;

- підозра або наявність первинного імунодефіцитного стану та вроджених порушень метаболізму в новонароджених;
- суттєві зміни принципів лікування сепсису новонароджених;
- технічні моменти, що не дали змоги провести комплексне обстеження новонароджених.

Діагностика і лікування неонатального сепсису проводилася відповідно до міжнародних рекомендацій [9]. Групоформувальною ознакою комплексної оцінки тривалого навантаження антропогенного забруднення повітря, води і ґрунту в кожному районі двох областей на організм батьків новонароджених був запропонований коефіцієнт екологічного ризику (КЕР) з урахуванням екологічної ситуації в обласних центрах. За даними статистичних щорічників [10,11] по Чернівецькій та Хмельницькій областях виведено формулу (1):

$$КЕР = \frac{\text{ґрунт} + 2 \times \text{вода} + 3 \times \text{повітря}}{3} \quad (1),$$

де КЕР — коефіцієнт екологічного забруднення середовища, що визначався як відношення показників у районах області до загального обласного показника. З урахуванням цих коефіцієнтів величина КЕР < 2 розцінювалась як сприятлива, а ≥ 2 — як та, що мала ризик впливу несприятливих факторів на організм.

Так, до першої клінічної (основної) групи увійшли хворі на неонатальний сепсис, батьки яких постійно проживали в місцях із високим ризиком несприятливого впливу факторів зовнішнього середовища на організм ($КЕР \geq 2,0$). Другу групу (порівняння) сформували новонароджені із сепсисом, батьки яких постійно проживали на територіях із низьким ризиком несприятливого впливу наведених факторів зовнішнього середовища на їхній організм ($КЕР < 2,0$). Характеристика хворих наведена в таблиці.

В обох групах частка дітей жіночої та чоловічої статі була майже однаковою, в обох групах переважали передчасно народжені діти.

Слід зазначити, що більшість обстежених новонароджених проживала в Чернівецькій області.

Так, в основній клінічній групі у 58 хворих батьки проживали в районах Чернівецької області, 35 — у м. Чернівці. У цій групі 35 дітей проживали в районах Хмельницької області, 13 — у м. Хмельницькому. У групі порівняння в 57 дітей батьки проживали в районах Чернівецької області, 25 — у м. Чернівці. Батьки дітей групи порівняння у 31 випадках проживали в районах Хмельницької області і тільки 6 — в обласному центрі. Таким чином, у I клінічній групі хворі на сепсис, батьки яких проживали в Чернівецькій області, становили 66,0%, а у II групі — 64,7% ($p > 0,05$), а решта — відповідно у Хмельницькій області. В обох групах переважали передчасно народжені діти.

Дослідження проведено проспективно методом «дослід-контроль» у паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки. Дизайн нерандомізованого контрольованого обстеження передбачав виявлення клінічних, лабораторних, інструментальних особливостей у дітей, хворих на неонатальний сепсис, батьки яких постійно проживали у місцях різної екологічної характеристики. Визначено рівні імунoglobulinів A, M, G (г/л), пресепсину, інтерлейкінів у сироватці крові в перший день захворювання методом імуноферментного аналізу на апараті Stat Fax 303/Plus (США). Рівень прокальцитоніну в сироватці крові встановлено за допомогою тест-системи на апараті «Exdia PCT Plus» виробник «Precision Biosensor» (Корея).

Отримані дані проаналізовано методами біостатистики з використанням принципів клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів STATISTICA StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері. Правильність нульової гіпотези визначено з урахуванням рівня значущості « p_t » (за Стьюдентом), « p_f » (метод кутового перетворення Фішера). Для окремо взятого впливу основних факторів на розвиток сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях із різною екологічною характеристикою, застосовано багатфакторний кореляційний аналіз.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що КЕР у місцях постійного проживання батьків новонароджених вірогідно корелював із частотою народження дитини

Таблиця

Характеристика хворих на неонатальний сепсис, $M \pm m$

Група	n	Стать, % (абс.)		Гестаційний вік, % (абс.)	
		жіноча	чоловіча	доношені	передчасно народжені
I	141	59,57 \pm 4,13 (84)	40,42 \pm 4,13 (57)	17,02 \pm 3,16 (24)	83,0 \pm 3,16 (117)
II	119	53,78 \pm 4,57 (64)	46,21 \pm 4,57 (55)	26,05 \pm 4,02 (31)	73,94 \pm 4,02 (88)
p		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

з гестаційним віком до 35 тижнів ($r=0,28$, $p < 0,05$) і такими несприятливими факторами вагітності, як маловоддя ($r=0,39$, $p < 0,05$), маткові кровотечі ($r=0,29$, $p < 0,05$), фетоплацентарна недостатність ($r=0,39$, $p < 0,05$). Крім того, КЕР вірогідно корелював із проявами респіраторного дистресу новонароджених, оцінкою за шкалою Довнеса ($r=0,28$, $p < 0,05$) і мав зворотний зв'язок із клінічною оцінкою адаптації дитини до позаутробного життя на 5-й хвилині за шкалою Апгар ($r=-0,32$, $p < 0,05$). Виявлено також зворотний взаємозв'язок між КЕР і такими показниками метаболічного ацидозу, як BEb ($r=-0,36$, $p < 0,05$), Bесf ($r=-0,30$, $p < 0,05$) і SBC ($r=-0,28$, $p < 0,05$), а також позитивну кореляцію між коефіцієнтом екологічного ризику та тривалістю стаціонарного лікування ($r=0,28$, $p < 0,05$).

Своєю чергою, термін виношування (у тижнях) із вірогідним зворотним зв'язком корелював із такими факторами неонатального сепсису, як тривалий безводний період ($r=-0,39$, $p < 0,05$), проведення реанімаційних заходів у пологовій залі ($r=-0,45$, $p < 0,05$), катеризацією кровоносних судин ($r=-0,55$, $p < 0,05$), проведення інвазивних процедур ($r=-0,47$, $p < 0,05$), парентеральним харчуванням ($r=-0,70$, $p < 0,05$) та відсутність раннього контакту з матір'ю «шкіра до шкіри» ($r=-0,69$, $p < 0,05$). Встановлено помірний позитивний зв'язок між терміном гестації та оцінкою новонародженого за системою Апгар на 5-й хвилині ($r=0,46$, $p < 0,05$), а також зворотний взаємозв'язок між оцінкою дихальних розладів за Довнесом ($r=-0,30$, $p < 0,05$) та ознаками дихального ацидозу (pCO_2) ($r=-0,38$, $p < 0,05$). Крім того, виявлено вірогідний зворотний взаємозв'язок між терміном гестації та оцінкою тяжкості стану хворого на сепсис за оціночно-прогностичною шкалою CRIB ($r=-0,76$, $p < 0,05$), SNAP II ($r=-0,34$, $p < 0,05$), PEMOD ($r=-0,57$, $p < 0,05$). Термін виношування також обернено корелював з інтегральним показником апоптозу за даними мікроядерного тесту ($r=-0,56$, $p < 0,05$) і мав позитивний кореляційний

зв'язок із тривалістю лікування хворих на неонатальний сепсис у стаціонарі ($r=0,61$, $p<0,05$).

Слід зазначити, що такі фактори ризику розвитку раннього сепсису, як хоріоамніоніт, безводний проміжок понад 18 год, кольпіт, бактеріурія корелювали між собою, проте не мали вірогідного зв'язку з тяжкістю перебігу сепсису і показниками мікроядерного тесту. Водночас, такі фактори ризику нозокоміальної інфекції, як реанімаційні заходи, катетеризація кровоносних судин, інвазивні процедури, парентеральне харчування, тривала госпіталізація не лише помірно позитивно корелювали між собою ($r=0,34$ – $r=0,74$), але й з оцінкою тяжкості перебігу сепсису за орієнтувально-діагностичними шкалами CRIB ($r=0,57$, $p<0,05$), SNAPII ($r=0,43$, $p<0,05$), PEMOD ($r=0,54$, $p<0,05$), SOFA ($r=0,38$, $p<0,05$).

Оцінка тяжкості стану хворих за наведеними вище клінічно-лабораторними шкалами мала вірогідно обернений кореляційний зв'язок із результатами оцінки новонародженого на 5-й хвилині за системою Апгар ($r=-0,53$, $p<0,05$), САТ ($r=-0,38$, $p<0,05$), такими показниками порушення кислотно-лужного балансу, як BEb ($r=-0,46$, $p<0,05$), Bescf ($r=-0,48$, $p<0,05$) і SBC ($r=-0,34$, $p<0,05$). Окрім того, тяжкість стану новонароджених мала вірогідний позитивний зв'язок із такими показниками респіраторного ацидозу, як pCO_2 ($r=0,55$, $p<0,05$), маркером системної запальної відповіді організму – прокальцитоніном ($r=0,75$, $p<0,05$) та інтегральним показником проліферації мікроядерного тесту ($r=0,79$, $p<0,05$).

Оцінка тяжкості стану хворих за наведеними вище клінічно-лабораторними шкалами мала вірогідно обернений кореляційний зв'язок із результатами оцінки новонародженого на 5-й хвилині за системою Апгар ($r=-0,53$, $p<0,05$), САТ ($r=-0,38$, $p<0,05$), такими показниками порушення кислотно-лужного балансу, як BEb ($r=-0,46$, $p<0,05$), Bescf ($r=-0,48$, $p<0,05$) і SBC ($r=-0,34$, $p<0,05$). Окрім того, тяжкість стану новонароджених мала вірогідний позитивний зв'язок із такими показниками респіраторного ацидозу, як pCO_2 ($r=0,55$, $p<0,05$), маркером системної запальної відповіді організму – прокальцитоніном ($r=0,75$, $p<0,05$) та інтегральним показником проліферації мікроядерного тесту ($r=0,79$, $p<0,05$).

Слід зазначити, що такі імунологічні маркери крові, як вміст ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, пресепсину, імуноглобулінів А, М, G, не мали вірогідної кореляції з анамнестичними й клінічними даними комплексного обстеження хворих. Єдиним

винятком був вірогідний кореляційний зв'язок між вмістом імуноглобуліну G у крові та інтегральним індексом цитогенетичних порушень ($r=-0,68$, $p<0,05$), а також інтегральним індексом накопичення цитогенетичних порушень ($r=-0,63$, $p<0,05$) за даними мікроядерного тесту.

Такий узагальнювальний показник мікроядерного тесту, як інтегральний показник накопичення цитогенетичних порушень, вірогідно корелював лише з гіпокаліємією ($r=-0,78$, $p<0,05$) і вмістом у крові новонароджених імуноглобуліну G ($r=-0,63$, $p<0,05$) переважно за рахунок інтегральних індексів цитогенетичних порушень і проліферації.

У цілому тривалість лікування дітей у стаціонарі вірогідно залежала від терміну гестації ($r=-0,61$, $p<0,05$), факторів ризику розвитку раннього ($r=0,30$, $p<0,05$) і пізнього сепсису ($r=0,34$ – $r=0,61$, $p<0,05$), оцінкою новонародженого на 5-й хвилині за шкалою Апгар ($r=-0,40$, $p<0,05$) і проявами дихальних розладів за шкалою Довнеса ($r=0,54$, $p<0,05$), оцінка тяжкості стану за орієнтувально-діагностичними і прогностичними шкалами CRIB ($r=0,51$, $p<0,05$), SNAPII ($r=0,45$, $p<0,05$), PEMOD ($r=0,58$, $p<0,05$), SOFA ($r=0,34$, $p<0,05$).

Таким чином, проведений аналіз взаємозв'язку показників комплексного обстеження хворих на сепсис показав, що між екологічною обстановкою місць проживання батьків новонароджених, факторами ризику розвитку неонатального сепсису та його клінічно-лабораторними проявами відмічався вірогідний зв'язок. Ці показники в ряді випадків помірно корелювали з цитогенетичними змінами та зазвичай не мали зв'язку з такими імунологічними показниками системного запалення, як вміст у крові ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, пресепсину та імуноглобулінів класу А, М, G.

З огляду на це нами вивчено взаємозв'язок наведених показників у контексті з урахуванням їх взаємовпливу за допомогою багатфакторного кореляційного аналізу.

Математична модель тяжкості стану хворих на неонатальний сепсис, оцінена за допомогою орієнтувально-імовірнісної шкали SNAPII (у балах), у разі постійного проживання їхніми батьками в місцях підвищеного екологічного ризику ($KEP \geq 2,0$), представлена у вигляді формули (2):

$$Y = 0,66F1 + 0,19F2 - 0,08F3 + 0,47F4, \quad (2)$$

де Y – тяжкість стану хворих на сепсис за шкалою SNAPII (у балах);

F1 — фактор, основними компонентами якого були гестаційний вік ($r=-0,76$), інвазивні процедури ($r=0,64$), катетеризація кровоносних судин ($r=0,76$), реанімаційні заходи в положовій залі ($r=0,84$), оцінка новонародженого на 5-й хвилині за шкалою Апгар ($r=-0,70$), оцінка дихальних розладів за Довнесом ($r=0,62$), середній артеріальний тиск ($r=-0,62$), pCO_2 ($r=0,53$), дефіцит буферних основ ($r=-0,61$), вміст у крові ІЛ-8 ($r=0,37$), поліорганна дисфункція, встановлена за шкалою SOFA ($r=0,70$), індекс проліферації ($r=0,43$), апоптозу ($r=0,55$) за даними мікроядерного тесту;

F2 — фактор, основними компонентами якого були наявність у матері хоріоамніоніту ($r=0,54$), наявність безводного проміжку понад 18 год ($r=0,51$), багатоводдя ($r=-0,63$), брадикардія плода ($r=-0,41$), середній артеріальний тиск ($r=0,33$), pO_2 ($r=0,79$), вміст у крові імунoglobulinів класу G ($r=0,50$), інтегральний індекс цитогенетичних порушень ($r=-0,72$);

F3 — фактор, основними компонентами якого були показник екологічного ризику ($r=-0,60$), тривалий безводний проміжок у пологах ($r=0,58$), фетоплацентарна недостатність ($r=-0,72$), маловоддя ($r=-0,50$), дефіцит буферних основ у крові ($r=0,47$), дефіцит основ у позаклітинній рідині ($r=0,50$), вміст у крові ІЛ-6 ($r=0,41$), ІЛ-10 ($r=0,62$), С-реактивного протеїну ($r=0,34$), пресепсину ($r=-0,55$) та імунoglobulinу А ($r=-0,42$);

F4 — фактор, основними компонентами якого були КЕР ($r=-0,57$), відшарування плаценти ($r=-0,52$), вміст у крові прокальцитоніну ($r=0,74$).

За допомогою дисперсійного аналізу визначено питому вагу кожного фактора від загальної дисперсії. Так, кумулятивна питома вага наведених вище факторів становила: F1 — 22,8%, F2 — 34,4%, F3 — 44,2%, F4 — 52,3%. Загальна дисперсія цих факторів становила відповідно: F1 — 11,6; F2 — 5,9; F3 — 5,0; F4 — 4,1.

Таким чином, у створеній математичній моделі тяжкості сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях підвищеного екологічного ризику, основними компонентами визначених факторів були КЕР, малий гестаційний вік, фактори ризику розвитку раннього і пізнього сепсису, показники метаболічного і дихального ацидозу, підвищений вміст у крові ІЛ-8 і поліорганна дисфункція, а також апоптоз.

Математична модель тяжкості сепсису (SNAPII) у новонароджених, батьки яких

постійно проживали в місцях із низькою інтенсивністю екологічного ризику, наведена у вигляді формули (3):

$$Y = -0,49F1 - 0,23F2 - 0,26F3 + 0,33F4, \quad (3)$$

де Y — тяжкість стану хворих на сепсис за шкалою SNAPII (у балах);

F1 — фактор, основними компонентами якого були КЕР ($r=-0,31$), гестаційний вік ($r=0,84$), тривалий безводний період ($r=-0,54$), інвазивні процедури ($r=-0,71$), тривала госпіталізація ($r=-0,77$), оцінка дихальних розладів за Довнесом ($r=-0,54$), оцінка новонародженого на 5-й хвилині за шкалою Апгар ($r=0,76$), дефіцит буферних основ крові ($r=-0,34$), вміст у крові ІЛ-10 ($r=0,32$);

F2 — фактор, основними компонентами якого були тривалий безводний період ($r=0,58$), тахікардія у плода ($r=-0,62$), відшарування плаценти ($r=-0,52$), середній артеріальний тиск ($r=0,57$), дефіцит буферних основ у крові ($r=0,62$), дефіцит основ у позаклітинній рідині ($r=0,71$), вміст у крові прокальцитоніну ($r=-0,31$), концентрація С-реактивного протеїну ($r=0,32$, $p<0,05$), сироваткова концентрація імунoglobulinів M ($r=0,39$, $p<0,05$);

F3 — фактор, основними компонентами якого були бактеріурія в матері ($r=-0,44$), хоріоамніоніт ($r=0,36$), поліорганна дисфункція ($r=-0,37$);

F4 — фактор, основними компонентами якого були КЕР ($r=0,71$), хоріоамніоніт у матері ($r=-0,59$), багатоводдя ($r=0,51$), маткова кровотеча ($r=0,45$), поліорганна дисфункція ($r=0,32$).

Загальна дисперсія наведених факторів становила: F1 — 9,2; F2 — 5,7; F3 — 3,8; F4 — 3,8. Кумулятивна питома вага наведених вище факторів становила: F1 — 18,1%, F2 — 29,4%, F3 — 36,9%, F4 — 44,3%.

Таким чином, основними компонентами визначених факторів математичної моделі неонатального сепсису дітей, батьки яких проживали в місцях низького екологічного ризику, були КЕР, термін гестації, фактори ризику пізнього сепсису, оцінка адаптації до позаутробного життя за шкалою Апгар і респіраторний дистрес, показники респіраторного і метаболічного ацидозу.

Під час порівняння математичних моделей тяжкості перебігу неонатального сепсису встановлено, що вони співпадають за компонентами екологічних факторів. Водночас для дітей, батьки яких проживали в місцях підвищеного

екологічного ризику, була характернішою поліорганна дисфункція, виразнішими порушення показників кислотно-лужного балансу і газового складу крові, а також сильніший взаємозв'язок між показниками SNAP II і системного запалення. Крім того, на противагу групі порівняння, у цих новонароджених вірогідно частіше визначався суттєвий взаємозв'язок між тяжкістю захворювання і такими показниками цитогенетичних порушень, як індекс апоптозу, проліферації і накопичення цитогенетичних порушень. При цьому слід зазначити, що показники імунологічного обстеження в обох математичних моделях

тяжкості сепсису новонароджених посідають доволі скромне місце.

Висновки

Математична модель неонатального сепсису, створена за допомогою багатофакторного кореляційного аналізу, свідчить про наявність двох фенотипів сепсису новонароджених, в основі яких лежить екологічна характеристика місць проживання батьків хворих дітей. На основі вищезазначеного в подальшому буде створено алгоритм менеджменту сепсису новонароджених.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL, Rosenkrantz T et al. (2015). Neonatal Sepsis. Medscape Video NEW Clinical. Cited 2017 Sept 19. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>.
- Fazzo L, Minichilli F, Santoro M, Ceccarini A et al. (2017, Oct.). Hazardous waste and health impact: a systematic review of the scientific literature. *Environmental health*. 16: 107. doi:10.1186/s12940-017-0311-8.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. (2018, Mar). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med Lancet Respir Med*. 6 (3): 223-230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- Genowska A, Jamiolkowski J, Szafraniec K, Stepaniak U, Szpak A, Pajak A. (2015). Environmental and socio-economic determinants of infant mortality in Poland: an ecological study. *Environmental health*. 14: 61. doi:10.1186/s12940-015-0048-1.
- Kamalakkannan SK. (2018). Neonatal Sepsis Past to Present. *Biomed J Sci. Tech Res*. 3 (3): 1-6. URL: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.000909.pdf> doi: 10.26717/BJSTR.2018.03.000909.
- Kihal-Talantikite W, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. (2017, May). Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites. *International journal of health geographics*. 16: 20. URL: <https://doi.org/10.1186/s12942-017-0091-y>.
- Kouassi B, Horo K, Gode C, Ahui B, Kouassi MN, Koffi N et al. (2015). Clinical manifestations in patients exposed to an environmental toxic accident (Abidjan, Ivory Coast 2006). *Rev Mal Respir*. 32 (1): 38-47. doi:10.1016/j.rmr.2014.01.015.
- Shane AL, Stoll BJ. (2014). Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 68 (1): 24-32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315 (8): 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Statystychnyj shhorichnyk Cherniveckjkoji oblasti za 2017 rik. (2018). Za red. T.Gh Sarchynskoi. Chernivci: 543. [Статистичний щорічник Чернівецької області за 2017 рік. (2018). За ред. Сарчинської ТГ. Чернівці: 543].
- Statystychnyj shhorichnyk Khmeljnycjkoji oblasti za 2017 rik. (2018). Za red. LO Khamskoi. Khmeljnycjkyj: 514. [Статистичний щорічник Хмельницької області за 2017 рік. (2018). За ред. ЛО Хамської. Хмельницький: 514].

Відомості про авторів:

Безруков Леонід Олександрович — д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська 207-а.
Власова Олена Василівна — к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська 207-а. <https://orcid.org/0000-0003-4253-0731>
Трекуш Єлизавета Захарівна — асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська 207-а.

Стаття надійшла до редакції 15.02.2020 р.; прийнята до друку 10.06.2020 р.

УДК 616.988.7-053.2-039.19

О.М. Охотнікова, О.В. Поночевна

ГРВІ влітку: різноманітні та небезпечні

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.4(108):73-80; doi 10.15574/SP.2020.108.73

For citation: Okhotnikova OM, Ponochevna OV. (2020). Acute respiratory viral infections in summer: various and dangerous. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 73-80. doi 10.15574/SP.2020.108.73

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) — найбільш часта інфекційна патологія дитячого віку. Розподіл активності різних вірусів у різні пори року різний. Віруси за температурними перевагами умовно можна розділити на «зимові» та «літні». В статті розглянуто клінічні особливості деяких вірусних інфекцій, які можна умовно назвати «літніми»: парагрип, аденовірусна інфекція, інфекції, спричинені реовірусами, тощо. Також наголошено на можливих шляхах передачі вірусів, отже, можливості профілактики і раннього лікування. Вивчаючи доказову базу протівірусних препаратів, наголошується на необхідності безпеки обраного засобу, особливо для дітей, а також його доведеної ефективності. Препаратом, що відповідає цим вимогам є рослинний препарат «Флавовір®», який рекомендовано для профілактики і лікування гострих вірусних інфекцій у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, сезонність вірусів, діти.

Acute respiratory viral infections in summer: various and dangerous

О.М. Охотнікова, О.В. Поночевна

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Acute respiratory viral infections (ARI) are the most common infectious pathology of childhood. Season activity of different viruses at different times of the year is different. Viruses can be divided into «winter» and «summer» according to temperature preferences. The article considers the clinical features of some viral infections, which can be called «summer»: parainfluenza, adenoviral infection, infections caused by reoviruses, etc. Emphasis is also placed on possible ways of virus transmission, hence the possibility of prevention and early treatment. Studying the evidence base of antiviral drugs, emphasizes the need for safety of the chosen tool, especially for children, as well as its proven effectiveness. The drug that meets these requirements is the herbal drug «Flavovir®», which is recommended for the prevention and treatment of acute viral infections in children.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: acute respiratory viral infections, seasonality of viruses, children.

ОРВИ летом: разнообразные и опасные

Е.Н. Охотникова, Е.В. Поночевная

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

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее частая инфекционная патология детского возраста. Распределение активности различных вирусов в разное время года различное. Вирусы по температурным предпочтениям условно можно разделить на «зимние» и «летние». В статье рассмотрены клинические особенности некоторых вирусных инфекций, которые можно условно назвать «летними»: парагрипп, аденовирусная инфекция, инфекции, вызванные реовирусами, и так далее. Также отмечены возможные пути передачи вирусов, следовательно возможности профилактики и раннего лечения. Изучая доказательную базу протівірусних препаратів, отмечается необходимость безопасности выбранного средства, особенно для детей, а также его доказанной эффективности. Препаратом, который отвечает этим требованиям, является растительный препарат «Флавовір®», рекомендованный для профилактики и лечения острых вирусных инфекций у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, сезонность вирусов, дети

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) — найчастіша інфекційна патологія дитячого віку, на яку припадає до 90% усіх інфекційних захворювань. Причина ГРВІ — понад 300 різних видів вірусів. Високий рівень поширеності ГРВІ обумовлений значною різноманітністю збудників: грип (А, В, С), парагрип, адено-, респіраторно-синцитіальний вірус, рино-, ентеро- та інші віруси. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я по Україні свідчать про досить високу частоту випадків ГРВІ протягом року з тенденцією до зниження влітку (рис.) [10,18].

Для ГРВІ властиві дві форми епідемічного процесу — спорадичні захворювання та епідемічні спалахи. У період епідемічного спалаху переважає певна нозологія, однак етіологічна структура ніколи не буває однорідною. Така

група хвороб постійно поповнюється новими представниками, що можуть спричинити тяжку патологію [11].

Розподіл активності різних вірусів у різні пори року різний. Віруси без оболонки, до яких належать реовіруси і аденовіруси, зазвичай циркулюють протягом року. Однак ураження ентеровірусами, що також не мають оболонки, зазвичай реєструється влітку (причини не відомі). Віруси, вкриті оболонкою, за температурними перевагами умовно поділяються на «зимові» та «літні». До зимових можна віднести респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус людини, віруси грипу А і В і коронавіруси, а до «літніх» — віруси парагрипу 1–3-го типів, найбільш активних у літні та осінні місяці [9].

Наведемо клінічні ознаки деяких видів «літніх» вірусних інфекцій.

Аденовірусна інфекція – група гострих вірусних захворювань, що викликаються різними серотипами аденовірусу, переважно в дітей і осіб молодого віку. Передається повітряно-крапельним шляхом, уражує слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, кон'юнктив очей, кишечника і лімфоїдної тканини. Проявляється помірною інтоксикацією, лихоманкою, катаральним синдромом із вираженим ексудативним компонентом.

Аденовірусна інфекція займає одну третину всіх респіраторних вірусних інфекцій і особливо часто зустрічається в дітей молодшого віку. У структурі інфекційної захворюваності аденовірусна інфекція становить 10%, частка захворюваності в групі гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) становить 2,4% [13]. Діти віком до 6 місяців практично ніколи не хворіють на аденовірусну інфекцію внаслідок наявності у них пасивного імунітету, що передається матір'ю у вигляді специфічних антитіл. Після 6 місяців імунний захист слабшає, і дитина стає сприйнятливою до вірусу. До 7-річного віку дитина може неодноразово перехворіти на аденовірусну інфекцію з формуванням природного набутого імунітету. У наступні роки на аденовірусну інфекцію хворіє рідко [13].

Віруси містять ДНК, не мають оболонки і ліпідів, стійкі в зовнішньому середовищі. Віріон має три антигени: А-антиген – групо-специфічний, загальний для всіх аденовірусів людини, В-антиген – носій токсичних властивостей, С-антиген, що характеризує типоспецифічність вірусу. Віруси мають агрегаційну активність.

Перші ознаки ураження клітин відзначаються в ядрі і з'являються вже за 12 год після зараження. Аденовіруси надзвичайно стійкі в зовнішньому середовищі. За кімнатної температури зберігають життєздатність до 2 тижнів, на предметах побуту у висушеному вигляді – понад 8 дб. До низьких температур високостійкі, за температури 60°C інактивуються протягом 2 хв [5].

Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносії. Інфекція передається повітряно-крапельним або фекально-оральним шляхами. Можливе внутрішньоутробне інфікування плода. Віруси поширені в організованих групах дітей (дитячі садки, школи та літні табори). Також можна інфікуватися аденовірусною інфекцією під час вживання контамінованої їжі або під час плавання в басейні, що погано обробляється.

Аденовірусна інфекція характеризується різноманітним клінічним проявом: лихоманка тривалістю від 2–3 днів до 2 тижнів, нежить, першіння і біль у горлі, кон'юнктивіт, біль у животі, блювання (в деяких випадках). Але клінічна картина може бути більш серйозною в людей зі слабкою імунною системою, особливо в дітей.

Захворювання значно поширене, можливі спалахи аденовірусної інфекції, особливо в організованих дитячих колективах. Найбільше число захворювань припадає на зимовий період, але шляхи зараження визначають захворюваність, з можливими спалахами, протягом року.

Парагрип – гостре інфекційне захворювання, викликане вірусом парагрипу, характеризується помірно або слабо вираженою інтоксика-

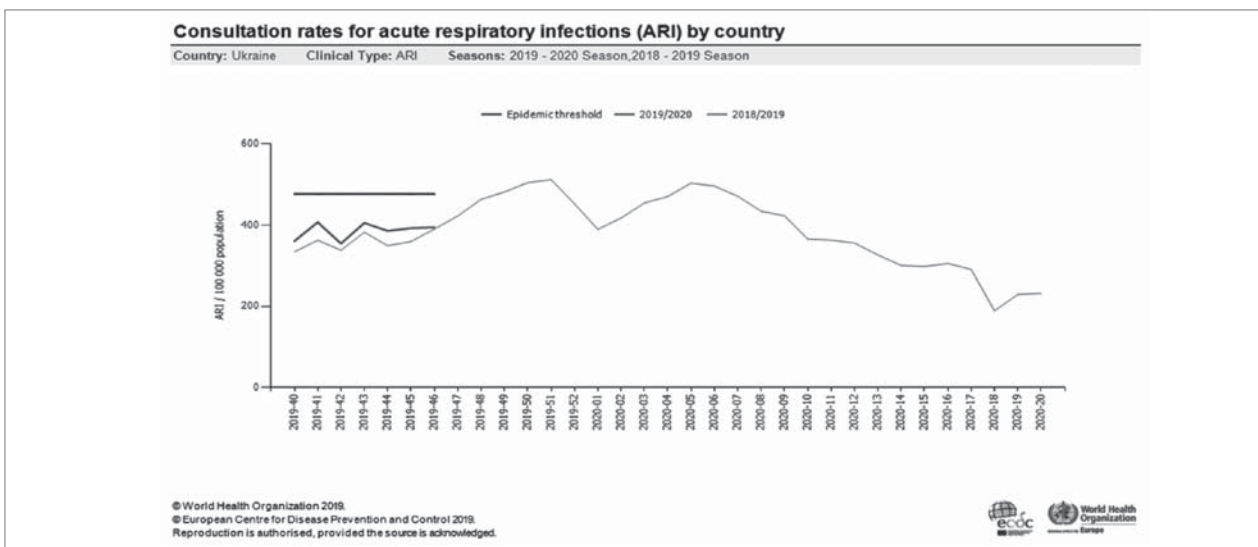


Рис. Частота гострих респіраторних інфекцій в Україні за 2018–2019 рр. [18]

цією і переважним ураженням слизової носоглотки і гортані.

Захворювання значно поширене, частіше в теплу пору року, переважно весною на початку осені. У структурі ГРВІ в дітей парагрип становить близько 30%, а в дітей дошкільного віку зустрічається навіть частіше за вірусні інфекції іншої етіології. Діти, які відвідують дитячі заклади, хворіють у 3–4 рази частіше за тих, яких виховують удома.

Збудники парагрипу належать до групи РНК-вмісних параміксовірусів. Містять нуклеокапсид спіральної форми, оточений зовнішньою оболонкою з двома глікопротеїдами. Великий глікопротеїд має властивості гемаглютинину і нейрамінідази, малий – властивості гемолізіну і білка злиття. На сьогодні відомо п'ять серотипів вірусів парагрипу, виділених від людини. В основі поділу на типи лежать антигенні відмінності гемаглютинину і білка злиття. Їм не властива, як вірусам грипу, варіабельність антигенної структури. Віруси нестійкі в зовнішньому середовищі. Резервуаром і джерелом інфекції є людина, хвора на клінічно виражену або стерту форму парагрипу. Інфекція передається повітряно-крапельним шляхом.

На сучасному етапі парагрип у дітей зазвичай перебігає в середньотяжкій формі та у вигляді мікстинфекції. Діти раннього віку становлять понад 60%. У 85,4% хворих на парагрип уражуються нижні дихальні шляхи. У хворих із тяжкою формою парагрипу характерний розвиток стенозу гортані II ступеня на 1–2-гу добу хвороби і пневмонії на 2–4-ту добу захворювання [15].

Влітку спостерігаються спорадичні спалахи **риновірусної інфекції**, що викликає нежить. Цей рід вірусів має понад 100 підтипів, тому за рік залежно від сили імунітету людина може перехворіти близько п'яти разів. Ці інфекції передаються повітряно-крапельним шляхом, але набагато менш заразливі, ніж грип. До того ж влітку захворювання мають легший перебіг.

Реовірусна інфекція – гостре захворювання, що супроводжується запаленням верхніх дихальних шляхів, а також ураженням тонкого кишечника. У зв'язку з цим віруси називаються **respiratory enteric orphan viruses** (респіраторно-кишкові віруси-«сироти» людини).

Перший представник роду реовірусів описаний у 1954 р. Віруси, що належать до сімейства, об'єднані в п'ять родів: ортореовіруси, орбівіруси, ротавіруси, колтвівіруси і аквареовіруси.

Найважливішу роль у патології людини і тварини відіграють рота- і ортовіруси.

Реовіруси містять дволанцюгову РНК, віріон являє собою частку без оболонки. Основний шлях передачі інфекції – повітряно-крапельний, але можливий і фекально-оральний. Захворювання зустрічається у вигляді спорадичних випадків та епідемічних спалахів, переважно в дитячих колективах, частіше влітку. Переважно хворіють діти віком від 6 місяців до 3–5 років. Практично всі діти хворіють на реовірусну інфекцію, на що вказує виявлення специфічних антитіл у більшості людей віком до 25–30 років.

Ротавірус (RV) спричиняє приблизно 611 тис. смертей на рік у дітей віком до 5 років. Клінічні симптоми цієї інфекції тяжкі: біль у животі, блювання, лихоманка, гастроентерит із виснажливою діареєю і швидким розвитком токсикоексикозу.

Бокавірус (HBoV) – ДНК-вірус, що належить до сімейства **Parvoviridae**. Уперше збудник описаний у 2005 р. Т. Allander зі співробітниками клініки Каролінського університету в Стокгольмі (Швеція) як новий респіраторний вірус, отриманий з носоглоткових зразків від дітей із гострими захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів невстановленої етіології. Вірус значно поширений у світі, зустрічається з частотою до 19% у хворих на ГРІ і у 1% здорових осіб. HBoV циркулює протягом року з піком активності восени. Первинна HBoV-інфекція зустрічається з перших місяців життя, але найбільш схильні до зараження діти віком від 6 місяців до 3 років.

Респіраторно-синцитіальний вірус людини (hRSV) є основною причиною гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів у новонароджених і дітей молодшого віку. Вважається проблемою охорони здоров'я на глобальному рівні через смерть, рівень госпіталізації, а також високі витрати на лікування, пов'язані з цим. hRSV-асоційовані інфекції уражують приблизно 70% новонароджених протягом першого року життя та 95% дітей віком до 2 років, унаслідок чого спостерігається понад 3 млн госпіталізацій та близько 200 тис. смертей на рік [12]. У лікарів можуть виникати проблеми в призначенні лікування, що пов'язано з високою вартістю, побічними реакціями, а також розвитком резистентності до ліків. Таким чином, дослідження нових сполук і/або розроблення нових стратегій проти hRSV має важливе значення для зменшення зараження та кон-

тролю за його поширенням, особливо в зонах ризику — лікарні, дитячі садки та школи.

До 33% (а в деяких країнах цей відсоток вищий) ГРІ викликаються **ентеровірусами**. Зустрічаються вони повсюдно, стійкі в зовнішньому середовищі, довго зберігаються у воді, ґрунті, харчових продуктах, але швидко гинуть при кип'ятінні.

Захворювання, викликані ентеровірусами, реєструються протягом року, а влітку і восени відзначається підйом захворюваності. Для цих захворювань характерна висока контагіозність і низька доза інфікування. Це означає, що діти, які контактували з хворим, швидше за все захворіють (до 80%), і потрібно небагато вірусного навантаження, щоб викликати захворювання. Інфекція може передаватися не тільки фекально-оральним шляхом (у разі недотримання елементарних правил особистої гігієни: мити руки перед вживанням їжі, після відвідування туалету, мити овочі, фрукти, не пити некип'ячену воду тощо, а також, якщо випадково проковтнути воду з водоймища, басейну), але й повітряно-крапельним. Причому після хвороби пацієнт може досить довго виділяти вірус із фекаліями. Джерело інфекції — людина. Інкубаційний період — зазвичай 3–10 діб. Відмінна риса ентеровірусів полягає в тому, що вони здатні розмножуватися практично у всіх органах і тканинах. Звідси величезна різноманітність скарг при захворюваннях — від легкого нездужання до сильного м'язового болю, висипів, паралічів, судом.

Найчастіше зустрічаються такі варіанти перебігу ентеровірусних інфекцій:

Flu-like синдром (грипоподібний синдром), або ентеровірусна лихоманка, або «мала хвороба», з високою температурою в межах 38,5–40°C, загальним нездужанням, болем у м'язах, горлі, нудотою, блюванням, іноді болем у животі; герпетичним фарингітом, або герпангіною (не плутати з герпетичним стоматитом, що викликається вірусом герпесу), при якому спостерігається підвищення температури тіла до 39–40°C, скарги на біль у горлі, біль при ковтанні, у роті на дужках, язичку, піднебінні з'являються везикули, які досить швидко перетворюються в ерозії (виразки); *Hand-foot-and-mouth disease* (хвороба «рука-нога-рот» (HFMD)) характеризується висипом на долонях, підшвах і в роті дітей після 1–2 діб лихоманки (ентеровірус 71 (EV71) та коксаківірус A16 (CVA16) викликає захворювання передусім у немовлят і дітей молодшого віку). Хоча клі-

нічні симптоми HFMD, як правило, обмежені, інфекція EV71 призводить до тяжких станів, включаючи набряк легень, асептичний менінгіт і навіть смерть [13]. *Інші прояви ентеровірусних інфекцій*: епідемічна міалгія; ентеровірусна екзантема; гострий геморагічний кон'юнктивіт; кишкова форма ентеровірусної інфекції; міокардит і перикардит, кардіоміопатія. Також слід зазначити про ураження нервової системи при ентеровірусній інфекції. До них належать серозний менінгіт, менінгоенцефаліт або енцефаліт, паралітичні форми інфекції. Найчастіше розвивається менінгіт (до 80% усіх уражень нервової системи). Ця форма інфекції більш характерна для школярів. Захворювання розвивається гостро. Підвищується температура тіла до високих цифр, з'являються нудота, блювання, сильний головний біль, світлочутливість. Часто — почервоніння обличчя, ін'єктованість склер, запальні зміни в ротоглотці.

Коронавіруси — родина одноланцюгових РНК-вірусів, що станом на січень 2020 року включала 39 видів вірусів, об'єднаних у дві підродини *Letovirinae* та *Orthocoronavirinae* (до яких належить і SARS-CoV-2, що спричинив спалах коронавірусної хвороби в грудні 2019 року). Геном представлений одноланцюговою РНК. Нуклеокапсид оточений білковою мембраною і ліповмісною зовнішньою оболонкою, від якої відходять шипоподібні відростки, що нагадують сонячну корону, за це родина і отримала таку назву. Коронавіруси здатні уражувати дихальну систему, шлунково-кишковий тракт, нервову систему. Первинна репродукція відбувається в слизовій оболонці носоглотки й дихальних шляхів, унаслідок чого виникає рясний нежить, а при подальшому поширенні вниз по респіраторній системі, особливо в дітей, — бронхіт і пневмонія.

Коронавіруси помірно стійкі до впливу фізико-хімічних факторів. Зберігають інфекційну активність протягом кількох років у ліофілізованому стані за температури +4°C, а в замороженому стані — за температури -70°C. УФ-випромінювання інактивує віруси за 15 хв, органічні розчинники і детергенти — протягом декількох хвилин. Віруси термолабільні та інактивуються за температури: +37°C — за 10 год, +33°C — за 16 год, +56°C — за 10 хв. Для коронавірусів людини зона рН 7,0–7,5 є оптимальною. Зміна рН середовища в будь-яку сторону для них є згубна. Дія сонячних променів викликає повільну інактивацію. Коронавіруси зберігаються в складі аерозолі протягом

8–10 год, у воді — до 9 діб, у приміщенні за температури 0–18°C — протягом 4–11 діб. Не усі коронавіруси дуже небезпечні — люди постійно стикаються з неагресивними серотипами. Але ті, що передаються від одного виду до іншого (від тварин до людей), є найнебезпечнішими [14].

Точний механізм пошкодження легень і причини хвороби в людини до кінця не вивчені. Відомо, що, наприклад, SARS-CoV переважно уражує епітеліальні клітини легень. Вірус здатний проникати в макрофаги і дендритні клітини, але приводить тільки до абортивного зараження (тобто нові віріони за такого зараження не утворюються). Проте інфікування цих типів клітин може мати велике значення для розвитку прозапальних процесів.

Інфекція передається від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Спорадична захворюваність реєструється протягом року з піком в осінньо-зимовий період. У людей коронавіруси викликають ГРІ, атипову пневмонію і гастроентерити. У дітей можливий розвиток бронхіту і пневмонії. Інкубаційний період — 3–4 доби; тривалість захворювання — 5–7 діб. Клінічно коронавірусна хвороба перебігає з нежиттю зі значними серозними виділеннями з носа, без підвищення температури тіла. Також ця інфекція може асоціюватися з іншими вірусними або бактеріальними інфекціями, що може змінювати клінічні симптоми [16].

Конкуренція вірусів. Сезонність окремих вірусів може обумовлюватися також конкуренцією між ними. У 2019 р. опубліковано результат багаторічного дослідження [11], в якому встановлено ефект придушення одних вірусів іншими в організмі хазяїна: якщо людина заражена риновірусом, то він перешкоджає розмноженню вірусу грипу, і навпаки. Це дало змогу припустити конкуренцію вірусів як один із механізмів сезонності різних вірусних інфекцій. Сама ж конкуренція може бути обумовлена, наприклад, виробленням, у відповідь на зараження, інтерферону, який захищає здорові клітини від подальшого зараження вірусами, пошкодженням використаних вірусами рецепторів на поверхні клітин або загибеллю самих клітин [4].

Відомо, що захворюваність дітей, які часто хворіють (діти з рекурентними інфекціями), не залежить від сезонності. Це пов'язано з постійним імунним дисбалансом, що призводить до зниження стійкості цієї групи пацієнтів до різних патогенів. Раніше не виявлено даних відносно змін спектра збудників ГРІ залежно

від пори року в дітей з частими рекурентними інфекціями. Але відмічається зміна біоценозу слизових рото- і носоглотки порівняно з дітьми, які епізодично хворіють. Серед багатьох факторів звертає увагу висока частота опортуністичних збудників, у тому числі герпетичних вірусів, схильних до персистенції, що, своєю чергою, призводить до імунного дисбалансу [8].

Різкі зміни природно-кліматичних умов є значним стресовим фактором для організму і можуть призвести до тимчасової імуносупресії. Адаптація до зміни природно-кліматичних зон викликає загальне пригнічення потенціалу клітин-регуляторів імунної системи. Це посилюється надлишком УФ-випромінювання, якому піддаються діти влітку. Дія сонячної радіації пригнічує імунологічну пам'ять та активує гіперчутливість сповільненого типу до опортуністичних інфекцій. Повторне УФ-випромінювання посилює процес апоптозу мононуклеарних клітин периферійної крові. Одним із механізмів шкідливого впливу УФ-випромінювання є утворення активних форм кисню. УФ-випромінювання діє на генетичний апарат клітин, викликаючи мутації, вираженість яких залежить від кількості сонячної радіації, що найбільш проявляється влітку [20].

В умовах запального процесу при ГРВІ також відзначається підвищене утворення активних форм кисню, розвиток оксидативного стресу, що в подальшому призводить до виснаження антиоксидантної системи і каскадоподібних пошкоджень мембран клітин не тільки ураженого органу, але й імунної системи. Тому, крім традиційних методів лікування і реабілітації хворих дітей, часто призначаються засоби, що впливають на імунітет і забезпечують антиоксидантну дію [1].

Одні з найвідоміших антиоксидантів — це рослинні флавоноїди, які належать до поліфенолів і надають різноманітне забарвлення квіткам, листю і плодам; крім того, флавоноїди захищають рослини від УФ-випромінювання, допомагають витримувати посуху і низькі температури, чим звернули на себе увагу традиційної медицини.

Крім того, літній період характеризується підвищенням кількості контактів із новим середовищем, пов'язаним зі сприятливими можливостями подорожування в період літніх відпусток і канікул. Під час подорожей дитина стикається з новими людьми, новими умовами проживання та харчування — з новим мікробіологічним оточенням, що може провокувати

напруження імунної відповіді та різні захворювання.

Отже, влітку дуже багато факторів загрожують здоров'ю і можуть спровокувати виникнення рецидивів гострих вірусних, у тому числі респіраторних, інфекцій. А рецидиви ГРВІ спричиняють формування в дітей хронічної бронхолегеневої патології, захворювань ЛОР-органів, алергічних станів, затримки фізичного та психомоторного розвитку, призводять до вторинної імуносупресії. Тому профілактика та етіотропна терапія, що дає змогу уникнути тяжких наслідків або пом'якшити їх, більше ніж актуальна на сьогодні [21].

Лікування вірусних і вірусно-бактеріальних захворювань має бути комбінованим, етіопатогенетичним, сприяти профілактиці рецидивів і ускладнень, бути ефективним, безпечним і враховувати особливості дитячого організму.

Відтак, особлива увага вчених спрямована на вивчення сполук, що мають порівняно низьку токсичність й водночас чинять специфічний фармакологічний вплив на організм людини. Останнім часом вектор досліджень спрямований на вивчення біологічно активних речовин рослинного походження — флавоноїдів, що являють собою біологічно активні фенольні сполуки. Важливо, що усі біофлавоноїди не синтезуються в організмі, а надходять із рослинною їжею або у вигляді фітопрепаратів.

Оскільки флавоноїди значно поширені у світі, недорогі та мають велику різноманітність диференціальних структур, їх потенціал використання дуже великий. Відповідно, останнім часом вони є предметом значного наукового та терапевтичного інтересу, оскільки функціональні сполуки рослин можуть слугувати вихідним пунктом для розроблення ефективних препаратів. У багатьох випадках ефективність терапії із застосуванням рослинної сировини визначається синергетичним результатом декількох компонентів, мішеней та шляхів впливу [3].

Прикладом таких лікарських засобів зі збалансованим складом рослинних флавоноїдів і комбінованими властивостями (протівірусна, антиоксидантна та імуномодуюча дія, доведена ефективність і безпека) є препарат для дітей **науково-виробничої компанії «Екофарм» (Київ, Україна)** на основі біологічно активної речовини протекфлазід — **Флаво-вір® сироп**.

Доклінічні та клінічні дослідження, проведені в різних науково-дослідних інститутах і клініках, довели наявність у біологічно активної молекули протекфлазід прямої протівірусної, імуотропної, апоптозomodуючої і антиоксидантної дії. Така фармакодинаміка обумовлює доцільність призначення цих препаратів для профілактики і лікування гострих, латентних і хронічних форм вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій [2,19].

Етанольний екстракт протекфлазід, що є діючою речовиною **сиропу Флаво-вір®**, отриманий за технологією спиртового екстрагування 96% етанолом рослинної сировини *Deschampsia caespitosa* (L.) і *Calamagrostis epigeios*, є багатокомпонентною сумішшю природних сполук — хлорофілу, амінокислот, флавоноїдних глікозидів, карбонових кислот та інших домішкових сполук. Комплекс флавоноїдів, які належать до агліконів фловонів і флавонолів, що входять до складу біологічно-активної молекули протекфлазід, включає кверцетин, апігенін, лютеолін, рамназин, трицин. Домінуючі сполуки знаходяться в «матриці» допоміжних речовин: амінокислот, карбонових кислот та цукрів, полімерів (поліцукрів, пектинів, хлорофілів (а та b), геміцелюлози (А та В)). Таким чином, біологічно активна молекула протекфлазід — це комплексна сполука флавоноїдів у глікозованому стані [3].

Доказова база протекфлазиду є унікальною: у період 2000–2017 рр. проведено понад 230 клінічних досліджень (контрольованих, порівняльних, рандомізованих), у яких взяли участь

Таблиця

Доказова база ефективності біологічно активної речовини протекфлазиду

Нозологія	Клінічні дослідження щодо застосування препарату з діючою речовиною протекфлазід				
	загальна кількість клінічних досліджень	загальна кількість пацієнтів, які взяли участь у дослідженні	кількість пацієнтів, які приймали препарат	кількість дітей, які приймали препарат	кількість вагітних, які приймали препарат
Грип і ГРВІ	21	2 399	1 719	1 534	0
Герпесвірусна інфекція	89	7 438	4 605	1 532	545
Інші вірусні інфекції	127	12 445	5 882	1 057	829
Усього	237	22 282	12 206	4 123	1 374

понад 22 тис. осіб, що підтвердили ефективність і безпеку лінійки лікарських форм препаратів на основі субстанції протезфлазид (табл.) [6,8]. За даною тематикою захищено 9 докторських і 38 кандидатських дисертаційних робіт, проведено ряд тематичних метааналізів і систематичних оглядів клінічних спостережень і віддалених результатів застосування препаратів, які опубліковані в науковій літературі, 20 методичних рекомендацій і 28 інформаційних листів «Про нововведення в системі охорони здоров'я».

Літній сезон — це не тільки час відпочинку, але й досить уразливий період для організму людини. Ризик захворювання підвищується, оскільки багато хто помилково вважає, що літо є найбезпечнішим сезоном із точки зору ризику інфекційних захворювань. Однак це не так — літо зустрічає нас не тільки сонцем, але й літніми вірусами.

Особливо про це мають пам'ятати лікарі первинної ланки, щоб посилити увагу батьків до профілактики та симптомів ГРВІ у дітей улітку.

Найчастіше діти хворіють на вірусні хвороби в літній сезон у поїздках, готелях, басейнах, у місцях, де контактують із великою кількістю інших дітей. Зазвичай дитина, яка відвідує дитячий садок або школу, контактує з одними і тими самими дітьми, в яких вже є певний колективний імунітет. Під час подорожей дитина контактує з іншими дітьми та дорослими, які можуть бути джерелом вірусної інфекції. Крім того, для кожного кліматичного поясу характерний певний тип вірусу, до якого в дитини з іншої місцевості (або країни) немає імунітету. І якщо дитина заразиться вірусом іншого типу, з яким ніколи не зустрічалася, захворювання може мати тяжчий перебіг. Діти часто заражаються в басейні, якщо ковтають воду, у літаках при тривалих перельотах. Вода у водоймищах також може бути джерелом інфекції. Морська вода, як правило, має знезаражувальний ефект,

але за високої температури повітря антимікробна дія морської води знижується, тому в морі також можна заразитися вірусною інфекцією.

Для лікаря питання діагностики типу вірусної інфекції досить не просте. Крім того, лікар часто намагається відрізнити вірусну інфекцію від бактеріальної в першу добу виникнення симптомів. Слід зазначити, що аналіз крові в перші дні захворювання, як правило, не інформативний. У цілому, симптоми і ускладнення ГРІ схожі, тому на початку захворювання лікувальні рекомендації майже однакові.

У більшості випадків імунній системі вдається швидко та ефективно подолати вірус, але за певних обставин вірусні інфекції можуть призводити до серйозних ускладнень, наприклад, вірусного менінгіту або сепсису, як при ентеровірусній інфекції.

Для профілактики вірусних захворювань застосовуються мило і гаряча вода. Але іноді цього замало.

Призначення препарату **Флавовір**[®] з метою профілактики в разі прямого контакту з хворою людиною або при перебуванні в дитячому колективі чи обмеженій спільноті людей під час спалаху вірусної інфекції дає змогу зменшити вірогідність появи ускладнень.

Флавовір[®] має прямий протівірусний ефект, який реалізується пригніченням специфічних вірусних ферментів розмноження і поширення, тому призначення препарату за перших ознак захворювання сприяє зниженню вірусного навантаження і пом'якшенню симптомів вірусної інфекції, а також скорочує тривалість хвороби. **Флавовір**[®] можна застосовувати від народження. А це свідчить про високий профіль безпеки засобу. Тому слід рекомендувати мати **Флавовір**[®] сироп у домашній аптечці або під час подорожі, щоб сезонна інфекція не завадила літній відпустці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov AE, Vyisochina IL. (2016). Realizatsiya protivovirusnogo i antioksidantnogo deystviya bioflavanoidov pri lechenii ostriykh respiratornykh virusnykh infektsiy. Zdorove rebenka. 5 (73): 128–134. [Абатуров АЕ, Высочина ИЛ. (2016). Реализация противовирусного и антиоксидантного действия биофлаваноидов при лечении острых респираторных вирусных инфекций. Здоровье ребенка. 5 (73): 128–134].
2. Beketova G, Grynevych O, Solomakha L, Golovnia N. (2018). PROTEFLAZID®: Clinical experience in children of young and preschool age — systematic review of postmarketing surveillance. Pol Med J. XLIV (260): 75–81.
3. Burlaka IS, Omelchenko ZI, Kislichenko VS. (2016). Fitohimicheskoe issledovanie nekotorykh predstaviteley semeystva zlakovih. Innovatsii v meditsine i farmatsii: materialy distantsionnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchenih. Pod red. AV Sikorskogo, OK Doroninoy. Minsk: BGMU: 873. [Бурлака ИС, Омельченко ЗИ, Кисличенко ВС. (2016). Фитохимическое исследование некоторых представителей семейства злаковых. Инновации в медицине и фармации: материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Под ред. АВ Сикорского, ОК Дороной. Минск: БГМУ: 873].
4. Gershberg P. (2019, 18 dekabrya). Virus grippa i vzbuditel ОРВИ okazalis «konkurentami»: Lyudi, kotorye podhvatili gripp, imeyut menshe shansov zarazitsya ОРВИ — i naoborot: [arh. 19.12.2019]. Naked Science. [Гершберг П. (2019, 18 декабря). Вирус гриппа и возбудитель ОРВИ оказались «конкурентами»: Люди, которые подхватили грипп, имеют меньше шансов заразиться ОРВИ — и наоборот: [арх. 19.12.2019]. Naked Science].

5. Hnykov AM, Skvortsova VV, Semenov VM. (2011). Klinicheskie osobennosti adenovirusnoy infektsii u detey. Vestnik Vitebskogo GМУ. 10; 2: 97–102. [Хныков АМ, Скворцова ВВ, Семенов ВМ. (2011). Клинические особенности аденовирусной инфекции у детей. Вестник Витебского ГМУ. 10; 2: 97–102].
6. Kramarev SA, Grinevich AI, Tonkovid OB, Vyigovskaya OV. (2014). Metaanaliz rezultatov klinicheskikh issledovaniy effektivnosti flavonoidov pri virusnykh i virusno-bakterialnykh zabolovaniyakh u detey. Sovremennaya pediatriya. 5 (61): 39–42. [Крамарев СА, Гриневич АИ, Тонковид ОБ, Выговская ОВ. (2014). Метаанализ результатов клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей. Современная педиатрия. 5 (61): 39–42].
7. Kuznetsova LV. (2017). Vliyaniye flavonoidov na pokazateli kletochnogo immuniteta u detey i podrostkov, kotoryye boleyut grippom i ostrymi respiratornyimi virusnymi infektsiyami, do i posle lecheniya. Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa. 6; 3: 48–52. [Кузнецова ЛВ. (2017). Влияние флавоноидов на показатели клеточного иммунитета у детей и подростков, которые болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями, до и после лечения. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 6; 3: 48–52].
8. Matyash V, Grynevych O, Broun T. (2019). PROTEFLAZID®: clinical studies as evidence base of its antiviral activity. Pol Med J. XLVI (271): 30–31.
9. Maykowski Ph, Smithgall M, Zachariah Ph et al. (2018, Nov). Seasonality and clinical impact of human parainfluenza viruses. Influenza and Other Respiratory Viruses. 12 (6): 706–716. ISSN 1750–2659. doi:10.1111/irv.12597.
10. MOZ Ukrainy. (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi medychnoi dopomohy doroslym ta ditiam «Hostri respiratorni infektsii», zatverdzhenni nakazom Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 16 lyupnia 2014 roku № 499 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hrypi ta hostrykh respiratornykh infektsiakh», u redaktsii nakazu Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 11.02.2016 № 85. [МОЗ України. (2014). Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 липня 2014 року № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях», у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85]. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_85_nakaz_grs.pdf.
11. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L et al. (2019, December 16). Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA: 27142–27150. doi:10.1073/pnas.1911083116.
12. Noor A, Krilov LR. (2018). Respiratory syncytial virus vaccine: where are we now and what comes next? Expert Opinion on Biological Therapy. URL: <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1544239>.
13. Osidak LV, Drinevskiy VP, Tsybalova LM i dr. (2014). Ostryie respiratornye infektsii u detey i podrostkov: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. LV Osidak. 2-e izd. dop. Spb: InformMed: 216. [Осидак ЛВ, Дринеvский ВП, Цыбалова ЛМ и др. (2014). Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. Под ред. ЛВ Осидак. 2-е изд. доп. СПб: ИнформМед: 216].
14. Shirobokov VP. (2015). Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Vinnytsia: Nova knuha: 505. ISBN 9663822007, 9789663822006. [Широбоків ВП. (2015). Медичинська мікробіологія, вірусологія та імунологія. Вінниця: Нова книга: 505. ISBN 9663822007, 9789663822006].
15. Shkarbanova TD. (2016). Osobennosti paragripa na sovremennom etape (ISSN 2224–6150). Byulleten meditsinskih Internet-konferentsiy. 6; 5 (ID: 2016-05-1656-T-6538): 623. [Шкарбанова ТД. (2016). Особенності парагриппа на сучасному етапі (ISSN 2224–6150). Бюллетень медичинських Інтернет-конференцій. 6; 5 (ID: 2016-05-1656-T-6538): 623].
16. Vikipediia. (2020). Koronavirusy. [Вікіпедія. (2020). Коронавіруси]. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B2%D1%96%D1%80%D1%83%D1%81%D0%B8>.
17. Vikipediya. (2017). Sezonnost respiratornykh infektsiy. [Вікіпедія. (2017). Сезонність респіраторних інфекцій]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C_%D1%80%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D1%85_%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B9.
18. VOZ ERB. (2020). Poslednie novosti o grippe v Evrope. Rezyume. Nedelya 20/2020 (11–17 maya 2020 goda). [ВОЗ ЄРБ. (2020). Последні новини о гриппі в Європі. Резюме. Неділя 20/2020 (11–17 мая 2020 года)]. URL: <https://flunewseurope.org>.
19. Vysochyna IL, Abaturov Ole. (2017). Efektivnist preventyvnogo vykorystannia flavonoidiv u ditei shkilnoho viku v kompleksi zakhodiv shchodo znyzhennia zakhvoriuvanosti na hostri respiratorni zakhvoriuvannia. Sovremennaya pediatriya. 4 (84): 55–60. [Височина ІЛ, Абатуров ОЄ. (2017). Ефективність превентивного використання флавоноїдів у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на гострі респіраторні захворювання. Современная педиатрия. 4 (84): 55–60. doi: 10.15574/SP.2017.84.55].
20. Yulish EI, Yaroshenko SYa, Abilova EI. (2011). Ostryie respiratornye zabolovaniya u chasto i dlitelno boleyuschih detey v zavisimosti ot vremeni goda. Z turbotoiu pro dytnu. 5 (23): 11–13. [Юлиш ЕИ, Ярошенко СЯ, Абилова ЕИ. (2011). Острые респираторные заболевания у часто и длительно болеющих детей в зависимости от времени года. З турботою про дитину. 5 (23): 11–13].
21. Ziuzina LS. (2017). Mozhlyvosti vykorystannia suchasnykh flavonoidov-misnykh preparativ dlia profilaktyky ta likuvannia HRVI u hrypu u ditei z rekurentnymu zakhvoriuvanniamy. News of medicine and pharmacy. 1 (600): 8–9. [Зюзіна ЛС. (2017). Можливості використання сучасних флавоноїдовмісних препаратів для профілактики та лікування ГРВІ й грипу у дітей з рекурентними захворюваннями. News of medicine and pharmacy. 1 (600): 8–9].

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97.
Поночевна Олена Вікторівна – каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 2362197.

Стаття надійшла до редакції 12.03.2020 р., прийнята до друку 01.06.2020 р.

УДК 616.36-036.12-053.2:613.24

А.О. Горобець¹, В.С. Березенко^{1,2}, Л.О. Левадна¹

Особливості нутритивного статусу, його оцінки та нутритивної підтримки при хронічних захворюваннях печінки в дітей

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.4(108):81-92; doi 10.15574/SP.2020.108.81

For citation: Horobets AO, Berezenko VS, Levadna LO. (2020). Nutritive status peculiarities, assessment and correction in chronic liver diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 81-92. doi 10.15574/SP.2020.108.81

У статті висвітлено питання особливостей нутритивного статусу, його оцінки та дієтологічної корекції при хронічних захворюваннях печінки в дитячому віці. Хронічні захворювання печінки є поширеною проблемою як у дорослих, так і педіатричній гастроентерології. Забезпечення адекватного нутритивного статусу суттєво впливає на перебіг патології, ефективність лікування, а також певною мірою визначає успішність реабілітаційних заходів після трансплантації печінки. Найбільш поширеним нутритивним розладом при хронічних захворюваннях печінки є мальнутриція — мультифакторна недостатність харчування. У статті описано механізми розвитку мальнутриції з детальною характеристикою особливостей порушення обміну білків, жирів і вуглеводів. Окрім того, наведено методи оцінки нутритивного статусу педіатричних пацієнтів із хронічною патологією печінки. Представлено найбільш сучасні, рекомендовані організаціями NASPGHAN та ESPGHAN, методи антропометричного, функціонального, клінічного, інструментального та лабораторного визначення нутритивного статусу. Особливу увагу звернуто на клінічні ознаки дефіциту макро- і мікронутрієнтів. Висвітлено питання дієтотерапії хронічних захворювань печінки в дітей. Дієтоterapia є безпечним методом лікування, яка не поступається своєю значущістю медикаментозному лікуванню, оскільки якісно та кількісно збалансоване харчування дає змогу стабілізувати процес та попередити прогресування захворювання в значній частині хворих із хронічними захворюваннями печінки. Розглянуто питання підвищених енергетичних потреб при хронічній патології печінки в дітей і методи їх забезпечення, якими є застосування висококалорійних сумішей для ентерального харчування та гіперкалорійних напоїв. Особливу увагу приділено питанню кількісного та якісного забезпечення потреб пацієнтів у білках. Доволі тривалий час наукова спільнота не могла визначитися з питаннями кількісних потреб у білках з огляду на частий розвиток печінкової енцефалопатії в цієї категорії пацієнтів, а також необхідності застосування продуктів харчування та спеціалізованих сумішей, збагачених амінокислотами з розгалуженим бічним ланцюгом. Наведено останні дані, засновані на найсучасніших дослідженнях та огляді Кокрейн, які дають змогу остаточно визначитися з відповіддю на ці питання. Оскільки якісно та кількісно збалансоване забезпечення квоти вуглеводів у раціоні є не менш значущим, у статті висвітлено його особливості, зокрема доцільність застосування сумішей з мальтодекстрином та полімерами глюкози, особливості вуглеводного складу раціону дітей із жировим гепатозом та порушеннями вуглеводного обміну, а також особливості застосування харчових волокон та препаратів лактулози. Розглядаючи питання забезпечення квоти жирів, звернуто увагу на ефективність включення до раціону середньоланцюгових тригліцеридів. Наведено алгоритм харчування дітей з хронічними захворюваннями печінки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хронічні захворювання печінки, нутритивна корекція, мальнутриція.

Nutritive status peculiarities, assessment and correction in chronic liver diseases in children

A.O. Horobets¹, V.S. Berezenko^{1,2}, L.O. Levadna¹¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

The problem of nutrition status peculiarities, its assessment and dietetic correction in pediatric chronic liver diseases is presented in the article. Chronic liver diseases is quite a wide spread problem in both adult and pediatric gastroenterology. Providing adequate nutrition remarkably influences the course of the pathology, effectiveness of treatment and estimates the success of rehabilitation after liver transplantation. Malnutrition — multifactor nutritive insufficiency — is the most common nutritive disorder in childhood chronic liver diseases. Mechanisms of its development with the detailed characteristics of proteins, carbohydrates and fats metabolism disorders are presented in the article. Methods of nutritive status assessment in pediatric patients with chronic liver diseases are given besides. The latest recommended by NASPGHAN and ESPGHAN methods of anthropometric, functional, clinical, instrumental and laboratory evaluation of the patient's nutritive status are presented. Special attention is paid to clinical signs of macro- and micronutrients deficiencies. The most important part of the article is that one devoted to the problems of dietetic correction of chronic liver diseases in childhood. Diet therapy is save method of treatment which is of no less importance than drug treatment as far as quantitatively and qualitatively balanced diet helps to achieve stabilization of pathological process and prevent its progression in a huge number of patients with chronic liver diseases. The problem of increased energetic needs in children with chronic liver diseases as well as methods of providing these needs by using hypercaloric formulas and hypercaloric drinks is reflected in the article. Special attention is attracted to the problems of quantitative and qualitative provision of patients with proteins. For years scientific society could not answer the question of quantitative needs of chronic liver diseases patients in proteins in connection with often development of hepatic encephalopathy in these patients and necessity of branched amino acids use. The article presents new data based on the latest researches and Cochrane analysis which finally give answers on those questions. As far as proper providing the part of carbohydrates in the ration is not less important the article describes its peculiarities including the necessity of using formulas containing maltodextrin and glucose polymers, peculiarities of carbohydrates consumption in children with steatohepatosis and carbohydrates metabolism disorders and specificity of using fibers and lactulose. While reflecting the problem of fats consumption a special attention is paid to the necessity of mid chain tryglicerids use effectiveness. In the final part of the article algorithm of nutrition organization in children with chronic liver diseases is given.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: children, chronic liver diseases, nutritive correction, malnutrition.

Особенности нутритивного статуса, его оценки и диетологической коррекции при хронических заболеваниях печени у детей

А.А. Горобець¹, В.С. Березенко^{1,2}, Л.А. Левадная¹¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна²ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

В статье освещены вопросы особенностей нутритивного статуса, его оценки и диетической коррекции при хронических заболеваниях печени детского возраста. Хронические заболевания печени являются распространенной проблемой как взрослой, так и детской гастроэнтерологии.

Обеспечение адекватного питания значительно влияет на течение патологии, эффективность лечения, а также в определенной степени определяет успешность реабилитационных мероприятий после трансплантации печени. Наиболее распространенным нарушением питания в детском возрасте является мальнутриция — мультифакторная недостаточность питания. В статье описаны механизмы ее развития с детальной характеристикой особенностей нарушения обмена белков, жиров и углеводов. Кроме того, представлены методы оценки нутритивного статуса педиатрических пациентов с хронической патологией печени. Приведены наиболее современные, рекомендованные организациями NASPGHAN и ESPGHAN, методы антропометрического, функционального, клинического, инструментального и лабораторного определения нутритивного статуса. Особое внимание обращено на клинические признаки дефицита макро- и микронутриентов. Освещены вопросы диетической коррекции хронических заболеваний печени детского возраста. Диетотерапия является безопасным методом лечения, значимое которого не уступает медикаментозным методам лечения, так как качественно и количественно сбалансированное питание позволяет достигнуть стабилизации патологического процесса и предупредить прогрессирование заболевания у значительной части больных. Рассмотрены вопросы повышенных энергетических потребностей при хронической патологии печени у детей и способах их обеспечения, в частности, применения высококалорийных смесей для энтерального питания, а также высококалорийных напитков. Особенное внимание уделено вопросам качественного и количественного обеспечения потребностей пациентов в белках. На протяжении длительного времени научное общество не могло окончательно определиться с вопросами количественных потребностей в белках в свете частого присоединения печеночной энцефалопатии у данной категории больных, а также вопросом целесообразности использования продуктов питания и специализированных смесей с разветвленными аминокислотами. В статье представлены данные, основанные на последних современных исследованиях и анализе Кокрейн, которые позволяют окончательно определиться с ответом на данные вопросы. Так как адекватное обеспечение квоты углеводов в рационе является не менее значимым, освещены его особенности, в частности, целесообразность использования смесей с мальтодекстрином и полимерами глюкозы, особенности углеводного состава рациона у детей с жировым гепатозом и нарушениями углеводного обмена, а также особенности использования пищевых волокон и препаратов лактулозы. При освещении вопроса обеспечения квоты жиров обращено внимание на эффективность включения в рацион продуктов и смесей, в состав которых входят среднецепочечные триглицериды. Приведен алгоритм организации питания детей с хронической патологией печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, хронические заболевания печени, недостаточность питания, диетологическая коррекция.

Хронічні захворювання печінки (ХЗП) — це прогресуюче ураження паренхіми органа, яке призводить до фіброзу та цирозу і триває не менше 6 місяців. Поширеність та етіологічна структура ХЗП різняться в країнах і вікових групах. Так, поширеність ХЗП у США не встановлена, проте відомо, що частота госпіталізацій дітей з ХЗП становить близько 15 000 щорічно [4]. Кожен із 2500 народжених у цій країні має патологію печінки, найбільш типовими причинами якої є атрезія позапечінкових жовчних протоків, метаболічні порушення та вроджений гепатит [17]. В етіологічній структурі ХЗП дітей-американців старшого віку переважають метаболічні порушення, хронічний внутрішньопечінковий холестаза, стеатогепатит, токсичні ураження і вірусні гепатити [4]. В Австралії найбільш поширеними причинами ХЗП, починаючи з неонатального періоду, є біліарна атрезія, що спостерігається в 1 з 8000 новонароджених, дефіцит альфа-1-анти трипсину та синдром Алажиля [5,65]. У Бразилії біліарна атрезія також є основною причиною ХЗП [53], тоді як у Пакистані найбільш типовими є вірусні гепатити і метаболічні порушення [77]. В Індії найпоширенішою причиною ХЗП є метаболічні порушення [19].

Печінка бере участь у практично всіх видах обміну речовин, регулюючи метаболізм білків, жирів і вуглеводів, здійснюючи депонування та активацію вітамінів, детоксикацію та екскрецію кінцевих продуктів обміну [21,37,38]. Саме тому порушення функцій печінки доволі швидко призводять до розладів кишкового травлення та всмоктування,

а також засвоєння нутрієнтів, а відтак — до порушення нутритивного статусу дитини (мальнутриції), що вказує на необхідність нутритивної корекції.

Мальнутриція, або недостатність харчування, спостерігається у 25% дітей з ХЗП у розвинених країнах [66]. Вона ускладнює перебіг основного захворювання, погіршує його прогноз, підвищує ризик летальності після трансплантації печінки [10,18,61], знижує когнітивні показники, а також показники фізичного [50] і нервово-психічного розвитку дитини [73,82]. У групі найвищого ризику розвитку мальнутриції є діти перших двох років життя з тяжким холестазом (при гіпербілірубінемії 4 мг/дл), прогресуючим ураженням печінки (біліарна атрезія, тяжкий сімейний внутрішньопечінковий холестаза), діти з кінцевою стадією ХЗП, які очікують на трансплантацію, а також пацієнти з рецидивними ускладненнями ХЗП, такими як асцит, кровотечі з варикозно розширених судин.

Механізмами розвитку недостатності харчування є недостатне надходження енергії, підвищені потреби в енергії, ендокринні порушення, метаболічні розлади, порушення обміну білків, жирів і вуглеводів [49,84].

Діти з ХЗП часто не можуть споживати кількість калорій, відповідну до їхніх потреб. Основними причинами цього є анорексія, порушення смакової перцепції, відчуття раннього насичення, нудота та блювання [51]. Анорексія зазвичай зумовлена змінами в метаболізмі амінокислот, що супроводжуються підвищенням рівня триптофану (аміно-

кислоти — попередника серотоніну, що бере участь у процесах регулювання харчової поведінки) з наступним зростанням серотонінергічної активності мозку [42]. Порушення сприйняття смаку часто зумовлене дефіцитом надходження Zn та Mg, пов'язаним не лише з кількісною недостатністю даних елементів у раціоні, але й відмовою дитини вживати спеціалізовані суміші з «бідним» смаком [51]. Зменшений об'єм шлунка в пацієнтів із ХЗП, а також дискомфорт, спричинений асцитом та органомегалією, є причиною появи відчуття раннього насичення [1], а підвищений рівень прозапальних цитокинів часто призводить до розвитку нудоти та блювання [2]. Усі ці фактори є причинами зниженого забезпечення організму необхідною енергією.

Потреби дітей з ХЗП в енергії є значно вищими і становлять 130% від рекомендованих вікових потреб здорових дітей [15,49,55]. Це зумовлене гіперметаболізмом та активним окисленням ліпідів у кінцевій стадії ХЗП, підвищеним рівнем прозапальних цитокинів [60], ускладненнями ХЗП, такими як перитоніт, холангіт, кровотечі з варикозно розширених вен — станами, які потребують підвищеного надходження енергії [35,51].

Порушення росту в дітей з ХЗП, окрім зниженого споживання енергії та підвищеної інтенсивності метаболізму, пов'язане зі змінами осі гормону росту — інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1). ІФР-1, як і білок, що його зв'язує (ІФР-1-зв'язуючий білок 3) синтезуються в печінці. При порушенні білок-синтетичної функції останньої та/або при зниженні аліментарного надходження білка з їжею знижується синтез ІФР-1 та ІФР-1- зв'язуючого білка 3 з одночасним підвищенням їх розпаду в сироватці крові [85]. Подальше зниження ІФР-1 пов'язане з розвитком резистентності рецепторного апарату клітин до гормону росту [60].

Порушення метаболізму всіх основних макронутрієнтів є частим явищем при ХЗП у дітей. Насичена глюкозою кров надходить у печінку через портальну вену. В печінці глюкоза частково відкладається у вигляді глікогену. Крім того, глюкоза є джерелом утворення лактату, пірувату та аланіну, що утворюються шляхом гліколізу в м'язах [30,58]. ХЗП, особливо в ранньому віці, характеризуються виснаженням запасів глікогену, що є особливо частим явищем при фульмінантних формах ураження печінки,

і розвитком гіпоглікемії [9]. Натомість у дітей старшого віку з ХЗП часто спостерігається підвищення секреції інсуліну в підшлунковій залозі, зниження утилізації інсуліну печінкою та порушення утилізації глюкози тканинами, що може призводити до розвитку цукрового діабету [14]. Вуглеводи відіграють важливу роль у процесах біотрансформації токсинів, беручи участь в утворенні глюкуронової кислоти та забезпеченні нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН). З огляду на вищезазначене, адекватне забезпечення організму вуглеводами є надзвичайно важливим фактором, що впливає на перебіг патології. Водночас експериментальними дослідженнями доведено, що надто висока кількість сахарози, фруктози і глюкози в раціоні асоційована зі зниженням швидкості гідроксилювання низки токсинів [21].

У разі виснаження запасів глікогену в печінці відбувається інтенсифікація утилізації білків у процесі глюконеогенезу [76]. Проте здатність печінки синтезувати білок знижується через недостатнє надходження субстратів, порушену функцію гепатоцитів і підвищений катаболізм. Як наслідок, розвивається гіпопротеїнемія, що призводить до появи набряків, асциту і зменшення споживання їжі за рахунок дискомфорту, викликаного цими явищами. Іншим наслідком є коагулопатія, що виникає внаслідок порушення синтезу печінкою факторів згортання [35]. Крім того, при ХЗП порушується здатність печінки конвертувати аміак у сечовину, що при підвищеному катаболізмі білка призводить до збільшення утворення аміаку та порушення його виведення з організму [84]. Іншою складовою порушеного білкового обміну є підвищення кількості ароматичних амінокислот (ААК) триптофану, фенілаланіну та тирозину, а також зменшення кількості амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом (АРБЛ) валіну, лейцину та ізолейцину. Підвищене споживання мозковою тканиною ААК призводить до утворення хибних нейротрансмітерів октопаміну та феніл етаноламіну, що в сукупності з підвищеними рівнями аміаку призводить до неврологічної дисфункції та розвитку печінкової енцефалопатії [54]. АРБЛ, що становлять 40–50% мінімальної добової потреби в есенційних амінокислотах, виконують важливу регуляторну функцію в синтезі білка. За відсутності цих амінокислот позитивний азотистий баланс є неможливим [49,84].

Холестаза при ХЗП призводить до порушення всмоктування жирів через знижений

пасаж жовчних кислот до кишечника [20,49]. Проблема ще більше поглиблюється при супутньому синдромі надлишкового бактеріального росту в кишечнику та печінковій застійній ентеропатії [83]. Медикаменти, наприклад, холестирамін, що застосовується для лікування свербіжів при холестазі, зв'язує солі жовчних кислот, знижуючи міцелярну солюбілізацію та абсорбцію моно- і дигліцеридів із довголанцюгових тригліцеридів [35]. При супутній екзокринній недостатності підшлункової залози за рахунок дефіциту ліпази порушується гідроліз тригліцеридів [22]. Усі перераховані фактори зумовлюють порушення всмоктування довголанцюгових тригліцеридів (ДЛТ), жиророзчинних вітамінів (ЖРВ) і поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Дефіцит арахідонової та докозагексаєнової жирних кислот є критично важливими для розвитку нервової системи в ранньому дитячому віці, їх недостатність протягом 8–12 тижнів може спричинити значні порушення нервово-психічного розвитку дитини [35]. Через зменшення запасів вуглеводів підвищується окислення жирів, що призводить до виснаження запасів жирів, які важко відновити при мальабсорбції [51].

Вміст жирів у дієті впливає на структуру ендоплазматичного ретикулуму печінки та слизової кишечника. У разі зниженого надходження жиру зменшується рівень цитохрому P450 та активність ферментів гідрокслювання. За дефіциту холіну розвивається мітохондріальна дисфункція. За дефіциту холестерину змінюється рецепторна функція клітинних мембран із підвищенням її проникності для вірусів та ксенобіотиків [21].

При ХЗП порушується всмоктування, метаболізм і засвоєння ЖРВ. Холестаз призводить до зниженого надходження солей жовчних кислот до кишечника та порушення всмоктування жирів і ЖРВ А, Д, Е, К. Дефіцит вітамінів розвивається в межах 6–12 тижнів [35] і зберігається у 30% дітей, які отримують додатково вітамінні добавки [47,62].

Вітамін А бере значну участь в обміні амінокислот, вуглеводів, утворенні родопсину, диференціації клітин. З їжею вітамін А надходить у формі ретиніл пальмітату з продуктами тваринного походження (молочні продукти, яйця, риб'ячий жир) і у формі каротиноїдів — з рослинними продуктами (листові овочі, фрукти та овочі помаранчевого кольору) [21,84]. Зменшення кількості

солей жовчних кислот у кишечнику приводить до зниження гідролізу ефірів ретинолу до ретинолу. Зниженій утилізації вітаміну А сприяє порушення синтезу ретинолзв'язуючого протеїну в печінці. Дефіцит вітаміну А спричиняє розвиток нічної сліпоти, ксерофтальмії, кератомалачії, зумовлює утворення кіст печінки та жовчнокам'яної хвороби [49,51,84].

Дефіцит вітаміну D при ХЗП пов'язаний з порушенням надходженням з їжею, недостатнім перебуванням на сонці, низьким всмоктуванням у кишечнику та порушенням гідрокслюванням у печінці. Гіповітаміноз вітаміну D призводить до зниження мінералізації кісткової тканини, розвитку рахіту, остеопорозу, спонтанних переломів кісток [51]. Найбільш уразливими є діти перших років життя, оскільки в цей період процеси мінералізації кісток є найінтенсивнішими, а також діти, які вигодовуються грудним молоком, що пов'язано з відносно низьким вмістом вітаміну D у ньому [43].

Вітамін Е складається з токоферолів і токотрієнолів та має важливі антиоксидантні властивості. Він міститься в листових овочах, рослинних маслах, горіхах [21,84]. Дефіцит при ХЗП пов'язаний з порушенням всмоктуванням і призводить до розвитку периферичної нейропатії, міопатії, спинномозкової дисфункції, а також гемолітичних станів (через оксидативне ушкодження мембран еритроцитів) [69,84].

Вітамін К необхідний для карбоксилювання глутамінових залишків факторів згортання II, VII, IX, X, а також протеїнів C та S у печінці. Вітамін K₁ (філохінон) надходить до організму із зеленими листовими овочами і молочними продуктами, а вітамін K₂ (менахінон) синтезується бактеріальною мікрофлорою кишечника. Дефіцит вітаміну частіше зумовлений порушенням його всмоктуванням та синтезом у кишечнику і призводить до розвитку коагулопатії, що маніфестує геморагічним синдромом [51]. Через доволі обмежену здатність організму до створення депо вітаміну К його дефіцит виникає зазвичай першим серед дефіцитів інших ЖРВ [80]. Останнім часом активно вивчається роль дефіциту вітаміну К у розвитку метаболічної хвороби кісток (МХК). Оскільки вітамін К поліпшує афінність деяких протеїнів до Ca, дефіцит вітаміну може позначитися не лише на активації залежних від Ca факторів згор-

тання, але й на засвоєнні Са кістковою тканиною [49].

Неможливо недооцінити значущість вітамінів групи В у забезпеченні адекватного функціонування печінки та регуляції метаболізму. Зокрема, важливою є їх участь у процесах біотрансформації ксенобіотиків (вітаміни цієї групи є коферментами ферментних систем) [21].

Вітамін В₁ прискорює метаболізм деяких ксенобіотиків. Вітамін В₂ входить до складу ферментів цитохрому Р450, є кофактором алкогольдегідрогеназ, дефіцит цього вітаміну знижує активність мікросомального гідроксилювання і призводить до зниження в мікросомах печінки швидкості глюкуронідної кон'югації П-нітрофенолу. Вітамін В₅ входить до складу ферментів ацетилювання, він є попередником коензиму А. Окрім того, пантотенова кислота бере участь у біосинтезі жирних кислот, окисному декарбоксілюванні кетокислот, синтезі лимонної кислоти, синтезі кортикостероїдів та ацетилхоліну. Піридоксин (вітамін В₆) відіграє важливу роль в обміні усіх амінокислот, бере участь у внутрішньопечінковому дезамінуванні, декарбоксілюванні амінокислот, метаболізмі триптофану, сірковмісних амінокислот та оксіамінокислот. Вітаміни В₉ та В₁₂ є ліпотропними факторами: вони зменшують жирову інфільтрацію печінки, знижують рівень гомоцистеїну в крові, попереджують мутації ДНК [21,38].

Вітамін С необхідний для захисту організму від вірусних і бактеріальних інфекцій, синтезу стероїдних гормонів, карнітину, нейромедіаторів, колагену, а також всмоктування Fe. Протівірусна та антибактеріальна функція цього вітаміну проявляється шляхом стимуляції макрофагів та індукції ендogenous інтерферону. У комбінації із Se, вітамінами Е та А він є есенціальним антиоксидантом, бере участь у синтезі глутатіону, забезпечує елімінацію вільнорадикальних комплексів, які утворюються кишковою мікрофлорою. Вітамін С прискорює синтез мікросомальних ферментів, що беруть участь в окисненні ксенобіотиків. Дефіцит вітаміну С значно знижує детоксикаційну функцію печінки [21,37,38].

Не менш небезпечним є дефіцит макро- і мікроелементів при ХЗП у дітей. Оскільки вітамін D стимулює всмоктування Са та Mg, дефіцит цього вітаміну при ХЗП часто асоційований з дефіцитом зазначених мікроелементів [49,84]. Окрім того, Са і Mg утворюють нерозчинні комплекси з жирними кислотами

в кишечнику, що також спричиняє порушення їх абсорбції. Дефіцит Fe в дітей з ХЗП пов'язаний як із недостатнім його надходженням з їжею, так і з кровотечами з розширених вен, і може призводити до порушень неврологічного розвитку [57]. Дефіцит Zn зазвичай зумовлений як порушенням його всмоктування, так і втратами із сечею (Zn циркулює в організмі у зв'язаному з альбуміном стані). Дефіцит Zn обумовлює розвиток акродерматиту, імунодефіциту, а також, як і дефіцит Se, порушує синтез та метаболізм білків, знижує темпи росту дитини [11,79]. При холестазі часто підвищуються рівні Cu та Mn у крові, що пов'язано з екскрецією цих елементів у жовч [6,27]. Це слід пам'ятати при парентеральному харчуванні (ПХ), оскільки надлишок Mn може накопичуватись у базальних гангліях, спричиняючи їх токсичне пошкодження [25,33].

Одним із важливих аспектів пошкодження печінки є те, що ксенобіотики, а також деякі продукти харчування посилюють процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та виснажують систему антиоксидантного захисту. Інтенсифікація ПОЛ пошкоджує багаті ПНЖК клітинні мембрани, що призводить до підвищення їх проникності для мікроорганізмів та ксенобіотиків, змін рецепторного апарату та порушення транспорту макромолекул. З огляду на це підтримка антиоксидантного депо (переважно за рахунок їх достатнього надходження з їжею) є одним із найбільш значущих факторів захисту печінки від прогресування пошкоджень. Для виконання своїх функцій печінка потребує адекватного нутритивного забезпечення. Голодування та неповноцінне харчування тією чи іншою мірою шкодить усьому організму, проте найбільш уразливою до порушень харчування є печінка [21,38]. Недостатнє надходження необхідних нутрієнтів призводить до атрофії гепатоцитів та мітохондріолізу. Зміни в мітохондріях розвиваються в короткий термін від початку неповноцінного харчування. Дефіцит раціону за усіма основними нутрієнтами призводить до зниження метаболізму ліків, особливо тих, які підлягають мікросомальному окисленню. Сповільнення біотрансформації ліків підвилює їх токсичність [21,37].

Оцінка нутритивного статусу при ХЗП передбачає вивчення антропометричних показників, фізикальне обстеження, функціональне дослідження, а також додаткове лабораторно-інструментальне обстеження [49,84].

Таблиця 1

**Клінічні ознаки дефіциту нутрієнтів
під час об'єктивного обстеження пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки**

Органи і системи	Симптоми	Дефіцит
Загальний огляд	Набряки	Білок
Голова, очі, ніс, вуха, горло	Ангулярний хейліт	Fe
	Глосит	Віт. групи В
	«Синдром сухого ока», зменшення сльозовиділення	Віт. А
	Гіперплазія ясен	Віт. С
Дихальна система	Тахіпноє	Тіамін Білок
Серцево-судинна система	Тахікардія (зумовлена серцевою недостатністю)	Білок, тіамін, Se
	Тахікардія (зумовлена анемією)	Fe, В12
Кістково-м'язова система	Рахітичні «браслетки», «чотки», «нитки перлин»	Віт. D
	Переломи	Віт. D, К; Ca, Mg
	Осалгії	Віт. С
Нервова система	Міалгії, посмикування м'язів	Карнітин, Ca, Mg
	Атаксія тулуба та кінцівок	Віт. Е
	Офтальмоплегія, периферична нейропатія	Віт. Е, тіамін
Шкіра	Дизестезія, парестезії	ПНЖК
	Перифолікулярний кератоз	Віт. А
	Алопеція, периорифіціальний висип	Zn
	Суха/груба шкіра	ПНЖК
	Петехії, пурпура	Віт. К, С
	Лінії Бо на нігтях	Білок
	Погане загоєння ран	Білок, віт. А, С, Cu, Zn
	Знебарвлення волосся	Білок
Травна система	Діарея	Білок, Zn

Показник ваги не завжди дає змогу адекватно оцінити нутритивний статус дитини, оскільки буде хибно завищеним за наявності в дитини асцити, набряків, органомегалії. Показник довжини тіла/зросту є ефективним у довготривалій перспективі, оскільки змінюється зазвичай через кілька тижнів або навіть місяців після виникнення порушення нутритивного статусу. У зв'язку з такими особливостями показників маси та зросту NASPGHAN та ESPGHAN рекомендують визначати обвід середньої третини плеча (ОСТП) і товщину шкірної складки над трицепсом (ТШСТ), оскільки вони не залежать від наявності надлишкової води в організмі, органомегалії, а також дають змогу об'єктивно визначити нутритивний статус та відстежити його динаміку в короткотривалій перспективі [32,49,84]. Так, у дослідженні 91 дитини з ХЗП, середній вік яких становив 12 місяців, у 44% виявлено зменшення показника ОСТП, у 64% — показника ТШСТ; натомість зменшення показника відношення маси тіла до віку встановлено лише у 33% дітей [16]. Рекомендована частота проведення антропометричних досліджень варіює від 1 разу на 2 тижні в пацієнтів із виразною мальнутрицією до 1 разу на 3 місяці

у хворих із нормальним або незначно порушеним нутритивним статусом [49].

Симптоми дефіциту нутрієнтів, які можна виявити при фізикальному обстеженні дитини з ХЗП, наведено в таблиці 1. Об'єктивне обстеження дитини з ХЗП слід проводити під час кожного відвідування лікаря пацієнтом [49].

Додаткову інформацію щодо оцінки нутритивного статусу дитини з ХЗП можна отримати за допомогою функціонального дослідження. Прикладом такої оцінки може бути визначення сили рукостискання, яка відображає функцію м'язової тканини. Перевагою дослідження є те, що під час його проведення дитина може залишатися в ліжку. Застосовують у дітей віком від 4 років. Інший функціональний показник — показник квалості — ефективно відображає нутритивний статус дитини і є збірним показником, що характеризує слабкість, виснаження, зниження фізичної активності. У дорослих хворих із кінцевою стадією ХЗП цей показник корелює з показником летальності [40], а у дорослих пацієнтів, яким проведено трансплантацію печінки, цей показник пов'язаний з тривалістю перебування у стаціонарі в посттрансплантаційному періоді, а також із необхідністю проведення реабілітаційних захо-

Таблиця 2

Підходи до лабораторного моніторингу нутритивних дефіцитів у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки

Нутрієнт	Показник, що монітується	Примітка	Періодичність оцінки
Білок	Азот сечовини, креатинін	Залежить від стану гідратації та функціонального стану нирок	Кожні 3 міс.
ПНЖК	Кількісне визначення ПНЖК у сироватці крові	Висока вартість дослідження, не скрізь доступне	Кожні 3–6 міс.
Вітамін А	Ретинол сироватки, ретинолзв'язуючий білок (РЗБ)	РЗБ залежить від білоксинтетичної функції печінки і рівня Zn в організмі	Кожні 3–6 міс.
Вітамін Е	Рівень віт. Е у сироватці крові. Відношення а-Токоферолу до загальної кількості ліпідів (тригліцеридів, фосфоліпідів і загального холестерину)	У пацієнтів без холестазу У пацієнтів із холестазом	Кожні 3–6 міс.
Вітамін К	Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)	Нормальний показник МНВ не відображає достатнього рівня віт. К для адекватної мінералізації кісткової тканини. Знижується при порушенні функцій печінки	Кожні 3–6 міс.
Вітамін D	25(ОН)D	–	Кожні 3–6 міс.
Цинк	Рівень у сироватці крові. Лужна фосфатаза	Знижується при гіпоальбумінемії, запаленні Підвищується при захворюваннях печінки, кісток.	За показаннями, максимально — кожні 3 міс.
Залізо	Феритин. Розчинний рецептор трансферину	Змінюється при запаленні. Змінюється при патології печінки, гемолізі, крововтратах	За показаннями, максимально — кожні 3 міс.
Метаболічна хвороба кісток	25(ОН)D, МНВ, рівні Ca, Mg, P та паратгормону в сироватці	–	За наявності клінічних показань

дів [64,78]. Для застосування в педіатричній практиці запропоновано модифіковану версію показника, який визначається на підставі результатів тесту з 6-хвилинним ходінням, сили рукостискання, показника ТШСТ, результатів опитувального тесту на втому та опитувального тесту на зниження фізичної активності [46,49].

Інструментальні методи, застосовувані для оцінки нутритивного статусу, — це переважно такі, що дають змогу визначити склад тіла (частку жирової, м'язової тканини, води). У розвинених країнах із цією метою традиційно використовують біоелектричний імпеданс, подвійно-енергетичну рентгенівську абсорбціометрію, останнім часом у клінічну практику активно впроваджують метод повітряної плетизмографії [49]. В Україні ці методи не доступні для використання в щоденній практиці. Частку жирової та м'язової тканини можна визначити за допомогою комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії, проте через вартість процедури, опромінення, яке дитина отримує під час процедури, а також необхідність седації в окремих випадках, значно зменшують застосування цих методик для визначення складу тканини тіла. В обсерваційних дослідженнях вчені встановили ефектив-

ність визначення показника площі поверхні m.psoas у дітей як показника ступеня саркопенії, а відтак — прогностичного показника перебігу захворювання і смертності [45,48].

Лабораторні обстеження для діагностики та контролю нутритивних дефіцитів наведено в таблиці 2.

Дієтотерапія є важливим і безпечним методом лікування ХЗП. Необхідно індивідуально підбирати хімічний склад раціону залежно від особливостей захворювання та потреб хворого, а також призначати продукти із високою біологічною та лікувальною дією. Якісно та кількісно збалансоване харчування дає змогу стабілізувати процес і попередити прогресування захворювання в значній частині хворих із ХЗП [21,49,84].

Основною метою дієти при ХЗП є зменшення запального процесу в паренхімі печінки, поліпшення її функціонального стану, нормалізація жовчовиділення.

Рекомендовані потреби в енергії дітей з ХЗП становлять 125–200% від середніх потреб здорової популяції дітей і залежать від тяжкості ураження печінки, споживання енергії в стані спокою, активності дитини, а також від тяжкості порушення травлення і всмоктування. Найкращим методом визначення споживання енергії в стані спокою є непряма калориметрія. Цей

метод є мало доступним для переважної більшості пацієнтів, тому добові потреби в енергії розраховують за стандартними, валідизованими для дитячого віку формулами: Шофілда, ВООЗ, Institute of Medicine, Харріса—Бенедикта (для підлітків) [28,49,59]. Для забезпечення надходження достатньої кількості калорій дітям раннього віку рекомендують суміші, збагачені середньоланцюговими тригліцеридами. Дітям старшого віку призначають гіперкалорійні суміші та напої, збагачені пептидами, макро- і мікроелементами. Якщо дитині важко спожити рекомендовану кількість калорій звичайним шляхом, застосовують зондове годування [38].

Вуглеводи є основним джерелом енергії і можуть з успіхом використовуватися для підвищення надходження калорій. Квота вуглеводів у раціоні становить 50–65% від загального добового калоражу [49]. Їх можна призначати у вигляді мономерів, полімерів і крохмалю. Корисним є також використання мальтодекстрину та полімерів глюкози, оскільки вони зменшують осмолярність, утримуючи відносно високу енергетичну щільність 1 ккал/мл. У дітей раннього віку застосовують полімери глюкози, у дітей старшого віку — додаткові гіперкалорійні напої, які можна вживати самостійно або змішаними з їжею або напоями [35]. Слід пам'ятати про схильність дітей раннього віку, особливо малюків перших 6 місяців життя, до легкого розвитку гіпоглікемії внаслідок швидкого використання фізіологічно бідних запасів глікогену в печінці. У низці випадків із превентивною метою рекомендують регулярний контроль глікемії [49]. У дітей старшого віку, які мають інсулінорезистентність і/або цукровий діабет і перебувають у групі ризику щодо розвитку стеатогепатиту, ретельно контролюють якісний склад вуглеводів раціону, максимально обмежуючи надходження простих цукрів (до 2–5% загального калоражу раціону), фруктози, натомість збільшуючи квоту складних вуглеводів і харчових волокон. Достатнє споживання клітковини є надзвичайно важливим для дітей з ХЗП. При цьому не слід перевищувати рекомендовану вікову норму, оскільки це може призвести до диспепсичних явищ, а також до порушення всмоктування макро- і мікронутрієнтів. Широко практикують використання лактулози [49,84]. Вживання харчових волокон обмежують у разі наявності діареї, супутніх запальних станів кишечника в стадії загострення.

Середня добова потреба в білка у дітей з ХЗП становить 2–3 г/кг/добу. Встановлено, що пацієнти можуть споживати до 4 г/кг/добу білка без розвитку енцефалопатії [50,84], а в разі кінцевої стадії ХЗП, яка супроводжується значним зниженням білоксинтетичної функції печінки і виразною гіпопротеїнемією, квота білка в раціоні може становити 120–130% від рекомендованих вікових потреб [49]. Зменшення надходження білка <2 г/кг/добу може бути необхідним у разі гострої енцефалопатії, проте не рекомендоване протягом тривалого часу [52]. Це пов'язано з тим, що тривале обмеження надходження білка не лише призведе до порушення ростових процесів, але й спричинить виникнення або поглиблення саркопенії, яка погіршує прогноз захворювання та життя пацієнтів із ХЗП [49,84]. У будь-якому випадку більш важливим є не стільки кількість білка, скільки його якість. При ХЗП перевагу слід надавати джерелам білка з високим вмістом АРБЛ. Це — молоко, молочні продукти, а також рослинний білок. Це пов'язано з тим, що метаболізм АРБЛ відбувається у м'язах, а не в печінці, а також із тим, що застосування цих амінокислот дає змогу коригувати печінкову енцефалопатію. Натомість продукти, що містять білок, у складі якого велика кількість ароматичних амінокислот, необхідно максимально обмежувати. Це — кров, м'ясо, яйця, риба. Метаболізм цих амінокислот відбувається в печінці, вони сприяють розвитку печінкової енцефалопатії. Крім того, у чисельних дослідженнях доведено користь сумішей, що містять АРБЛ. На жаль, таких сумішей немає на ринку України. Додаткова суплементация збагаченими АРБЛ формулами дітей (середній вік — 1,25 року) у дослідженні пов'язана з кращою динамікою антропометричних показників [12]. Кокрейн огляд виявив незначне покращення перебігу посттрансплантаційного періоду в дорослих, які додатково отримували збагачені АРБЛ суміші, крім звичайного раціону [41].

Потреба дітей з ХЗП у жирах залежить від нутритивного статусу і ступеня мальдигестії та мальабсорбції. Зазвичай рекомендоване надходження жирів становить 25–30% добового калоражу раціону. Для оптимального засвоєння жирів, особливо в дітей з холестазом, рекомендують застосовувати збагачені середньоланцюговими тригліцеридами (СЛТ) суміші [49]. Тригліцериди із середнім ланцюгом не

потребують міцелярної солюбілізації і транспортуються прямо в ентероцит і порталну циркуляцію без реестерифікації [7]. 95% СЛТ всмоктуються навіть за виразного холестазу, коли абсорбція ДЛТ значно порушена. Саме тому 50–75% жирового компоненту раціону має забезпечуватися СЛТ. Перевищувати вміст СЛТ у раціоні $\geq 80\%$ не рекомендують, оскільки це може призвести до дефіциту есенційних жирних кислот, діареї та стеатореї [34]. Дефіцит арахідонової та ейкозопентаєнової кислот у раціоні дітей перших років життя може мати несприятливі наслідки для нервово-психічного розвитку [21,38,84]. За рекомендаціями ESPGHAN, 1–2% енергетичної цінності раціону повинні забезпечуватися за рахунок лінолевої кислоти, а співвідношення лінолевої та ліноленової жирних кислот має становити 5:1–15:1 [39]. Як природне джерело есенційних жирних кислот застосовують риб'ячий жир, яєчний жовток, а також масло волоського горіха в кількості 0.5 мл на 100 ккал добової енергетичної цінності [74,84]. Надзвичайно важливим є виключення з раціону хворої дитини усіх продуктів, що містять трансжири, олії зі значною кількістю $\omega 6$ -ПНЖК, а також страв, приготування на оліях, які підлягали нагріванню [21,74].

При рівні прямого білірубіну сироватки 2 мг/дл обов'язково призначають додаткову суплементацию ЖРВ, всмоктування яких порушене за відсутності жовчних кислот в умовах холестазу [63]. Рівень сироваткового білірубіну застосовують як предиктор дефіциту ЖРВ у малюків із біліарною атрезією [81]. Визначення необхідних доз ЖРВ для додаткової суплементации здійснюють залежно від рівня відповідного вітаміну [8] у сироватці крові.

Гіпервітаміноз вітаміну А може викликати фатальну гепатотоксичність, тому призначають препарати цього вітаміну під ретельним контролем рівня сироваткового ретинолу. Середні добові дози вітаміну А становлять зазвичай 5000–10000 МО [49,84].

Низькі рівні вітаміну D є причиною зниження мінеральної щільності кісток у дітей з ХЗП. У групі ризику розвитку дефіциту вітаміну D і пов'язаних із ними остеопенії та рахіту є як діти з холестазом (унаслідок порушення всмоктування вітаміну), так і діти без холестазу з тяжкими ураженнями печінки (унаслідок порушення процесів гідроксилування проміжного метаболіту вітаміну D) [13,24]. Дітям, яких готують до трансплантації печінки, особливо важливо нормалізувати рівень вітамі-

ну до операції, оскільки застосування глюкокортикоїдів у посттрансплантаційному періоді може негативно позначитися на стані кісткової тканини [29]. Найкращим вибором є препарат холекальциферолу, який призначають у рекомендованій добовій дозі 2000–5000 МО. У деяких центрах Європи та Америки практикують застосування препарату вітаміну D у дозі 50 000 МО 1 раз на тиждень, проте кількість даних, що свідчать про переваги такого режиму застосування вітаміну, недостатня [49].

Водорозчинні вітаміни призначають дітям із ХЗП у вигляді мультівітамінних комплексів. Мінерали, такі як Se, Mg, Ca, призначають після визначення їх дефіциту в сироватці крові. Рівень Zn у крові хворих із цирозом не відображає його рівня у тканинах, тому в разі клінічних ознак дефіциту Zn, незалежно від показників Zn сироватки, рекомендують додаткове його призначення. Оскільки Zn активно використовується в синтезі лужної фосфатази, зниження рівня останньої у сироватці може свідчити про дефіцит Zn. Проте в пацієнтів із холестазом та патологією кісткової системи, для яких характерним є підвищення рівнів ферменту, показник лужної фосфатази не може бути використаний як маркер дефіциту Zn [49]. З огляду на те, що Zn відіграє важливу роль у забезпеченні імунної відповіді, стимулюванні репаративних процесів, у тому числі в паренхімі печінки, а також зменшує прояви печінкової енцефалопатії, рекомендують приділяти належну увагу його призначенню в разі необхідності [84]. За наявності гастроінтестинальних кровотеч, особливо повторних, призначають препарати Fe, а за наявності МХК — препарати Ca і Mg.

Метаболічна хвороба кісток — печінкова остеодистрофія, що є частим коморбідним станом, особливо в дітей з холестазом, і може розвинутися в будь-якому віці. Вірогідність МХК підвищують переломи кісток в анамнезі, осалгії, а також лабораторні дані: зниження сироваткового рівня 25(OH)D, Ca, P і/або підвищення рівня паратгормону. Непрямим маркером МХК може бути також підвищений рівень лужної фосфатази. В дослідженнях показано, що значне зниження щільності кісток (у межах від -3 до -5 сигмальних відхилень) визначається навіть за нормальних рівнів 25(OH)D у плазмі [3]. В інших дослідженнях визначено важливу роль дефіциту вітаміну K у розвитку МХК [75]. У дослідженні 148 дітей (віком від 5 років) із внутрішньопечінковим

холестазаом, синдромом Алажиля, дефіцитом альфа-1-антитрипсину і порушеннями синтезу жовчі виявлено, що діти з внутрішньопечінковим холестазаом, навіть за нормальних антропометричних показників, мають високий ризик виникнення МХК [44]. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини не корелює з тяжкістю холестазау, проте корелює з порушенням нутритивного статусу дитини [49].

У разі затримки рідини в організмі, а також на тлі терапії глюкокортикоїдами в дітей з ХЗП необхідно обмежити споживання солі в раціоні (шляхом виключення або обмеження в раціоні продуктів із високим вмістом солі та продуктів — прихованих джерел солі, а також зменшення кількості солі, яку додають до страви в процесі її приготування). Окрім того, рекомендують вживати лише свіжі продукти або продукти глибокої заморозки та уникати споживання мінеральної води, в якій вміст натрію перевищує 100 мг/л [21,38,84].

Пріоритетним методом надходження харчових субстратів у дітей з ХЗП є ентеральне харчування. Таке харчування має чисельні переваги: відносно не дороге, більш фізіологічне, не має катетерасоційованих ускладнень, підтримує адекватне функціонування імунної системи гастроінтестинального тракту, а також регулює його задовільну проникність, знижує ріст патогенної мікрофлори [49,84]. Застосування назогастрального або назоеюнального зондів рекомендують у тих випадках, коли дитина не може отримати необхідний об'єм їжі і, відповідно, необхідний калораж, а також у разі негативної динаміки антропометричних показників. Окрім того, зондові годування рекомендують малюкам перших місяців життя зі схильністю до гіпоглікемічних станів, яким необхідне рівномірне надходження їжі протягом доби, включаючи нічні години. Гастростомію рідко застосовують при ХЗП у дітей, оскільки вона підвищує ризик перитонеальних інфекцій у дітей з асцитом, варикозного розширення вен шлунка у дітей з портальною гіпертензією, а також є проблемною при органомегалії. При тяжких формах порушення толерантності до більшості продуктів харчування, рецидивних варикозних кровотечах, негативній динаміці антропометричних показників у дітей на зондовому годуванні рекомендують ПХ. У короткотривалій перспективі ПХ не має побічних ефектів у вигляді порушення функцій печінки або погіршення холестазау, проте ризик їх виникнення зростає зі

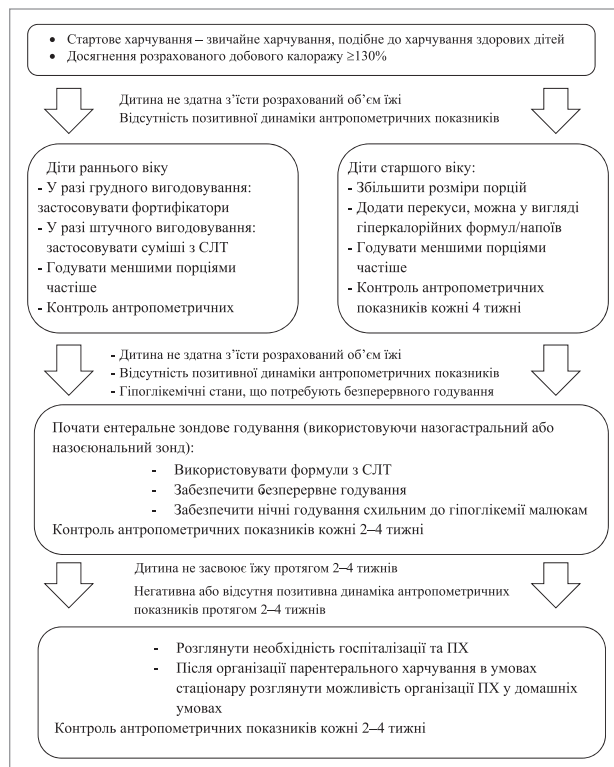


Рис. Алгоритм харчування дітей з хронічними захворюваннями печінки

збільшенням тривалості ПХ [36]. Зазвичай для ПХ використовують розчини амінокислот і ліпідів під ретельним контролем рівня тригліцеридів та амінокислот сироватки. У разі енцефалопатії рекомендують зменшити кількість амінокислот до 1–2 г/кг/добу [35]. При ПХ контролюють рівень Мп у сироватці через потенційну небезпеку токсичного ураження центральної нервової системи [23,31]. Найефективніше ПХ у дітей з фульмінантною печінковою недостатністю. У цьому разі рекомендують вводити стандартні розчини в кількості 75% від добової норми з поступовим збільшенням до повного добового об'єму [35]. Таким чином, алгоритм харчування дітей з ХЗП наведено на рисунку.

Фокусування на проблемах забезпечення адекватної нутритивної підтримки дітей з ХЗП є наріжним каменем дитячої гепатології. Велика кількість дітей з ХЗП, особливо при холестазі і цирозі, мають порушення нутритивного статусу, що несприятливо позначається на прогнозі як захворювання, так і життя пацієнтів. Оптимізація нутритивного статусу дітей з ХЗП позитивно впливає на якість життя, поліпшуючи показники фізичного та нервово-психічного розвитку дитини, зменшуючи прояви саркопенії та МХК, покращуючи репара-

тивні процеси, у тому числі в печінці, посилюючи системи антиоксидантного захисту і регулюючи більшість обмінних процесів в організмі. Оптимізація нутритивної підтримки в дітей з кінцевою стадією ХЗП, які очікують на трансплантацію печінки, поліпшує перебіг посттрансплантаційного перебігу. З огляду

на це, активне втілення рекомендацій ESPGHAN та NASPGHAN щодо оцінки нутритивного статусу та його корекції в клінічну практику сприятиме позитивним результатам у дітей з ХЗП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aql B, Scolapio J, Dickson R et al. (2005). Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3: 1095–1100.
- Aranda—Michel J. (2001). Nutrition in hepatic failure and liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep.* 3: 362–370.
- Argao EA, Specker BL, Heubi JE. (1993). Bone mineral content in infants and children with chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics.* 91: 1151–1154.
- Arya G, Balistreri WF. (2002). Pediatric liver disease in the United States: Epidemiology and impact. *J Gastroenterol Hepatol.* 17: 521–525.
- Baker A, Stevenson R, Dhawan A et al. (2007). Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 11: 825–834.
- Bayliss EA, Hambidge KM, Sokol RJ et al. (1995). Hepatic concentrations of zinc, copper and manganese in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Trace Elem Med Biol.* 9: 40–43.
- Carey MC, Small DM, Bliss CM. (1983). Lipid digestion and absorption. *Annu Rev Physiol.* 45: 651–677.
- Catzola A, Vajro P. (2017). Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 11: 1019–1030.
- Changani K, Jalan R, Cox I et al. (2001). Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo ³¹-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Gut.* 49: 557–564.
- Chin S, Shepherd R, Cleghorn G et al. (1991). Survival, growth and quality of life in children after orthotopic liver transplantation: a 5 year experience. *J Pediatr Child Health.* 27: 380–385.
- Chin S, Shepherd R, Thomas B et al. (1992). The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr.* 56: 164–168.
- Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ et al. (1992). Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr.* 56: 158–163.
- Chongsrisawat V, Ruttanamongkol P, Chaiwatanarat T et al. (2001). Bone density and 25-hydroxyvitamin D level in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 17: 604–608.
- Cleghorn G. (2009). The role of basic nutritional research in pediatric liver disease: a historical perspective. *Gastroenterol Hepatol.* 24: S93–S96.
- Cortez A, de Morais M, Speridiao P et al. (2010). Food intake, growth and body composition of children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 44: 200–207.
- Da Silva FV, Ferri PM, Nascentes Queiroz TC et al. (2016). Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatr (Rio J).* 92: 197–205.
- Danks D, Campbell P, Jack I et al. (1977). Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child.* 52: 360–367.
- DeRusso P, Ye W, Shepherd R et al. (2007). Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary atresia research Consortium. *Hepatology.* 46: 1632–1638.
- Dhole S, Kher A, Ghidiyal R et al. (2015). Chronic liver disease in children: clinical profile and histology. *J Clin Diagn Res.* 9: SC04–SC07.
- Dietschy J. (1972). The biology of bile acids. *Arch Intern Med.* 130: 473–474.
- Diitolohiia. Za red. NV Kharchenko, HA Anokhinoi. (2012). Київ; Kirovohrad: Meridian: 528. [Дієтологія. За ред. НВ Харченко, ГА Анохіної. (2012). Київ; Кіровоград: Меридіан: 528].
- Emerick K, Rand E, Goldmuntz E et al. (1999). Features of Alagille syndrome in 92 patients: Frequency and relation to prognosis. *Hepatology.* 29: 822–829.
- Fell JM, Reynolds AP, Meadows N et al. (1996). Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet.* 347: 1218–1221.
- Fisher L, Fisher A. (2007). Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5: 513–520.
- Fitzgerald K, Mikalunas V, Rubin H et al. (1999). Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 23: 333–336.
- Ford L, Farr J, Morris P et al. (2006). The value of measuring serum cholesterol-adjusted vitamin E in routine practice. *Ann Clin Biochem.* 43: 130–134.
- Goksu N, Ozsoylu S. (1986). Hepatic and serum levels of zinc, copper, and magnesium in childhood cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 5: 459–462.
- Greer R, Lehnert M, Lewindon P et al. (2003). Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 36: 358–363.
- Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. (2006). Bone mineral density before and after OLT: Long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl.* 12: 1390–1402.
- Hellerstein M, Munro H. (1994). Interaction of liver, muscle and adipose tissue in the regulation of metabolism in response to nutritional and other factors. In *The Liver: Biology and Pathobiology*. 3rd ed. Arias I, Boyer J, Fausto N (eds.). New York: Raven Press: 1169–1191.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS et al. (1989). Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol.* 46: 1104–1106.
- Hurtado-Lopez EF, Vasquez-Garibay EM, Trujillo X et al. (2017). Body composition predicts growth in infants and toddlers with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 65: e117–119.
- Ikeda S, Yamaguchi Y, Sera Y et al. (2000). Manganese deposition in the globus pallidus in patients with biliary atresia. *Transplantation.* 69: 2339–2343.
- Kaufman SS, Scrivner DJ, Murray ND et al. (1992). Influence of portagen and pregestimil on essential fatty acid status in infantile liver disease. *Pediatrics.* 89: 151–154.
- Kelly D, Proteroe S, Clarke S. (2016). Acute and chronic liver disease. In *Nutrition in Pediatrics*. 5th ed. Duggan C, Watkins JB, Koletzko B et al (eds). People's Medical Publishing House-USA: Shelton, CT, USA: 851–863.
- Kelly D, Tong C. (2012). Neonatal and paediatric infection. In *Viral Hepatitis*. 4th ed. Wiley Blackwell: Hoboken, NJ, USA.
- Kharchuvannia u pediatrii (chetverte vydannia). Za red. PK Samur, K Kinh. Pereklad z anhl. Z Horodenchuk. (2012). Lviv: Medytsyna svitu: 562. [Харчування у педіатрії. За ред. ПК Самур, К Кінг. Переклад з англ. З Городенчук. (2012). Львів: Медицина світу: 562].
- Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. TE Borovik, KS Ladodo. (2015). Moskva: Meditsinskoe informativnoe agentstvo: 720. [Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. ТЭ Боровик, КС Ладодо. (2015). Москва: Медицинское информационное агентство: 720].
- Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE et al. (2001). Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 90: 460–464.
- Lai JC, Feng S, Terrault NA et al. (2014). Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant.* 14: 1870–1879.
- Langer G, Grossmann K, Fleischer S et al. (2012). Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* CD007605.

42. Laviano A, Cangiano C, Preziosa I. (1997). Plasma tryptophan levels and anorexia in liver cirrhosis. *Int J Eat Disord*. 21: 181–186.
43. Leerbeck E, Sondergaard H. (1980). The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr*. 44: 7–12.
44. Loomes KM, Spino C, Goodrich NP et al. (2019). Bone density in children with chronic liver disease correlates with growth and cholestasis. *Hepatology*. 69: 245–257.
45. Lurz E, Patel H, Frimpong RG et al. (2018). Sarcopenia in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 66: 222–226.
46. Lurz E, Quammie C, Englesbe M et al. (2018). Frailty in children with liver disease: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 194: e4–15.
47. Mager DR, M Gee PL, Furuya KN et al. (2006). Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 42: 71–76.
48. Mangus RS, Bush WJ, Miller C et al. (2017). Severe sarcopenia and increased fat stores in pediatric patients with liver, kidney, or intestine failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 65: 579–583.
49. Mauzaki M, Bronsky J, Gupte G et al. (2019). Nutrition support of children with chronic liver diseases: a joint position paper of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition and the European Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *JPGN*. 69: 498–511.
50. Moukarzel A, Najm I, Vargas J et al. (1990). Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*. 22: 1560–1563.
51. Nightingale S, Ng V. (2009). Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin N Am*. 56: 1161–1183.
52. Pierro AK, Carnielli V, Superina R et al. (1989). Resting energy expenditure is increased in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 24: 534–538.
53. Pinto R, Schneider A, da Silveira T. (2015). Cirrhosis in children and adolescents: an overview. *World J Hepatol*. 7: 392–405.
54. Protheroe S, Jones R, Kelly D. (1995). Evaluation of the role of branched chain amino acids in the treatment of protein malnutrition in infants with liver disease. *Gut*. 37: A350.
55. Protheroe S, McKieran P, Kelly D. (1996). Can measurement of dietary-induced thermogenesis (DIT) predict response to nutritional intervention in infants with liver disease? *Clin Nutr*. 15: 39.
56. Roda J, Rocha P, Nobre S et al. (2016). Vitamin E deficiency in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 62: 772.
57. Rodriguez-Baez N, Wayman KI, Cox KL. (2001). Growth and development in chronic liver diseases. *NeoReviews*. 2: e211–e214.
58. Romjin J, Ender E, Suerwein H. (1991). Glucose and fat metabolism during short-term starvation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 100: 731–737.
59. Rovner AJ, Stallings VA, Piccoli DA et al. (2006). Resting energy expenditure is not increased in prepubertal children with Alagille syndrome. *J Pediatr*. 148: 680–682.
60. Santetti D, Wilasco MIdA, Dornelles CTL et al. (2015). Serum proinflammatory cytokines and nutritional status in pediatric chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 21: 8927–8934.
61. Shepherd R, Chin S, Cleghorn G et al. (1991). Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Pediatr Child Health*. 27: 295–299.
62. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA et al. (2012). Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics*. 130: e607–e614.
63. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ et al. (2016). Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoporoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr*. 170: 1–76.
64. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL et al. (2017). Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol*. 23: 899–905.
65. Smart K, Alex J, Hardikar W et al. (2011). Feeding the child with liver disease: a review and practical clinical guide. *J Gastroenterol Hepatol*. 26: 810–815.
66. Sokol R, Stall C. (1990). Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 52: 203–208.
67. Sokol RJ, Butler-Simon N, Heubi JE et al. (1989). Vitamin E deficiency neuropathy in children with fat malabsorption. Studies in cystic fibrosis and chronic cholestasis. *Ann NY Acad Sci*. 570: 156–169.
68. Sokol RJ, Guggenheim MA, Heubi JE et al. (1985). Frequency and clinical progression of the vitamin E deficiency neurologic disorder in children with prolonged neonatal cholestasis. *Am J Dis Child*. 139: 1211–1215.
69. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S et al. (1983). Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis. *Gastroenterology*. 85: 1172–1182.
70. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST et al. (1984). Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med*. 310: 1209–1212.
71. Sokol RJ. (1987). Assessing vitamin E status in childhood cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 6: 10–13.
72. Sokol RJ. (1988). Vitamin E status in cholestasis. *J Pediatr*. 112: 324–325.
73. Stewart S, Uauy R, Waller D et al. (1989). Mental and motor development, social competence and growth 1 year after successful pediatric liver transplantation. *J Pediatr*. 114 (4 Pt 1): 574–581.
74. Strokova TV, Pavlovskaya EV, Zubovich AI (2009). Lechebnoe pitanie pri zabolevaniyah pecheni u detey. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 4 (1): 66–71. URL: http://www.raspm.ru/files/articles/2009/1/4_1_4.pdf. [Строкова ТВ, Павловская ЕВ, Зубович АИ. (2009). Лечебное питание при заболеваниях печени у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 4 (1): 66–71. URL: http://www.raspm.ru/files/articles/2009/1/4_1_4.pdf].
75. Strople J, Lovell G, Heubi J. (2009). Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 49: 78–84.
76. Swart GR, van den Berg JW, Wattimena JL et al. (1988). Elevated protein requirements in cirrhosis of the liver investigated by whole body protein turnover studies. *Clin Sci*. 75: 101–107.
77. Tahir A, Malik F, Ahmad I. (2011). Aetiological factors of chronic liver disease in children. *J Ayub Med Coll. Abbottabad*. 23: 12–14.
78. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA et al. (2015). Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 62: 584–590.
79. Umusig-Quitain P, Gregorio GV. (2010). High incidence of zinc deficiency among Filipino children with compensated and decompensated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 25: 387–390.
80. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N et al. (1990). Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr*. 51: 846–852.
81. Venkat VL, Shneider BL, Magee JC et al. (2014). Total serum bilirubin predicts fat-soluble vitamin deficiency better than serum bile acids in infants with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 59: 702–707.
82. Wayman K, Cox K, Esquivel C. (1997). Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. *J Pediatr*. 131: 894–898.
83. Yamamoto T, Hamanak Y, Suzuk T. (1991). Intestinal microflora and bile acids following biliary tract reconstruction. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 92: 1288–1291.
84. Yang C, Perumpail BJ et al. (2017). Nutritional needs and support for children with chronic liver diseases. *Nutrients*. 9: 27–35.
85. Zamboni G, Duffillot D, Antoniazzi F et al. (1996). Growth hormone-binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res*. 39: 410–414.

Відомості про авторів:

Горобець Анастасія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т.Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>.
Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., зав. відділення дитячої гепатології ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Луks'янової НАМН України», зав. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.
Левадна Людмила Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т.Шевченка, 13.
 Стаття надійшла до редакції 23.02.2020 р.; прийнята до друку 01.06.2020 р.

УДК 616-053.2:616.74-002:616-039.5

**М.Й. Рейтмаєр, А.Б. Волосянко, О.Б. Синовєрська,
Л.Я. Іванишин, Ю.І. Алексеєва**

Дебют і перебіг рідкісного ювенільного дерматоміозиту. Частина I: клінічний випадок

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.4(108):93-98; doi 10.15574/SP.2020.108.93

For citation: Raitmeyer MY, Volosyanko AB, Synoverska OB, Ivanyshyn LYa, Alekseieva YI. (2020). Debut and course rare of juvenile dermatomyositis. Part I: clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 93-98. doi 10.15574/SP.2020.108.93

Описано випадок дебюту та перебігу рідкісного ювенільного дерматоміозиту (ЮДМ). Особливість цього випадку полягає в тому, що хвороба розпочалася з домінування ознак вираженої інтоксикації, виразково-некротичного ураження язика та анасарки. Типові шкірні клінічні прояви хвороби були відстрочені на один місяць. Лабораторне дослідження виявило підвищення рівня показників гострої фази запального процесу та титрів антинуклеарних антитіл, а серед ферментів, специфічних для міопатичного синдрому, позитивною виявилася тільки збільшена активність аланінамінотрансферази. Електроміограма будь-яких порушень не зафіксувала. Через два роки констатовано коморбідність хвороби з простою формою псоріазу. Тривале (семирічне) спостереження дозволило констатувати хронічний аміопатичний перебіг хвороби. Показано, що використання стандартного лікування метилпреднізолоном, метотрексатом та плаквенилом в такому випадку виявилось недостатньо ефективним.

У другій частині статті буде наведено огляд літератури стосовно інших нетипових варіантів прояву та перебігу ЮДМ та здійснено порівняльний клінічний аналіз цього клінічного випадку з іншими подібними спостереженнями.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Ключові слова: ювенільний дерматоміозит, ювенільний аміопатичний дерматоміозит, атипичний перебіг, виразково-некротичний глосит, анасарка, псоріаз, лікування.

Debut and course rare of juvenile dermatomyositis. Part I: clinical case

M.Y. Raitmeyer, A.B. Volosyanko, O.B. Synoverska, L.Ya. Ivanyshyn, Y.I. Alekseieva

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Describes the onset and course of a rare case of juvenile dermatomyositis. Its peculiar clinical was the beginning of the disease with a predominance of signs of severe intoxication, ulcerative-necrotic damage of the tongue and anasarca. Typical cutaneous clinical manifestations of the disease were delayed by one month. Laboratory studies revealed an increase in the level of the acute inflammatory markers and titers of antinuclear antibodies, and among the enzymes specific for the myopathic syndrome, only increased alanine aminotransferase activity was positive. The electromyogram did not record any violations. Two years later, comorbidity of the disease with psoriasis vulgaris was noted. Long-term (seven-year) observation revealed chronic amyopathic course of the disease. It has been shown that the use of standard treatment with methylprednisolone, methotrexate and plaquenil in this case is not effective enough. The second part of the article will be provide a review of the literature on other atypical variants of the onset and course of juvenile dermatomyositis and comparative clinical analysis of this clinical case with other similar observations.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: juvenile dermatomyositis, juvenile amyopathic dermatomyositis, atypical course, ulcerative necrotic glossitis, anasarca, psoriasis, treatment.

Дебют и течение редкого ювенільного дерматоміозита. Часть I: клинический случай

М.И. Рейтмаєр, А.Б. Волосянко, О.Б. Синовєрська, Л.Я. Іванишин, Ю.И. Алексеєва.

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Описан случай дебюта и течения редкого ювенільного дерматоміозита. Его особенностью этого случая является то, что болезнь дебютировала с доминирования признаков выраженной интоксикации, язвенно-некротического поражения языка и анасарки. Типичные кожные клинические проявления болезни были отсрочены на один месяц. Лабораторное исследование продемонстрировало повышение уровня показателей острой фазы воспалительного процесса и титров антинуклеарных антител, а среди ферментов, специфичных для миопатического синдрома, положительной оказалась только увеличенная активность аланинаминотрансферазы. Электромиограмма каких-либо нарушений не зафиксировала. Через два года констатирована коморбидность болезни с простой формой псоріазу. Длительное (семилетнее) наблюдение позволило констатировать хроническое амиопатическое течение болезни. Показано, что использование стандартного лечения метилпреднізолоном, метотрексатом и плаквенилом в таком случае недостаточно эффективно.

Во второй части статьи будет приведен обзор литературы относительно других нетипичных вариантов дебюта и течения ювенільного дерматоміозита и осуществлен сравнительный клинический анализ этого клинического случая с другими подобными наблюдениями.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсінкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальним етичним комітетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, ребёнка.

Автори заявляють об отсутствиі конфлікту інтересів

Ключевые слова: ювенільний дерматоміозит, ювенільний амиопатический дерматоміозит, атипичное течение, язвенно-некротический глосит, анасарка, псоріаз, лечение.

Вступ

Ювенільний дерматоміозит (ЮДМ) належить до дифузних захворювань сполучної тканини в дітей віком до 16 років, патогенетичною основою якого є аутоімунна васкулопатія, а основними клінічними проявами — проксимальна м'язова слабкість та **обов'язкове** специфічне ураження шкірних покривів. У деяких випадках хвороба може набувати ознак системності з залученням у патологічний процес інших органів і систем. ЮДМ відносять до орфанної патології — захворюваність складає приблизно 2–4 випадки на мільйон дитячого населення. Разом із тим, це найбільш поширена запальна міопатія у дітей.

Захворювання є доволі серйозним. У гострий період ЮДМ може стати безпосередньою причиною смерті за короткий час: з одного боку — через пряме ураження попереочно-посмугової мускулатури та виникаючі при цьому ускладнення, зумовлені м'язовою слабкістю (наприклад, розлади ковтання та пов'язані з ними аспіраційні пневмонії), а з іншого — через мультисистемні васкулопатії та ускладнення, що при цьому виникають, найчастіше зі сторони органів дихальної, серцево-судинної та травної систем (швидко прогресуюча інтерстиціальна хвороба легень, гостра дихальна та серцева недостатність, міокардит із порушенням ритму й провідності, шлунково-кишкові кровотечі, перфорація кишечника) [1,5]. Слід зауважити, що в доглюкокортикоїдний період внаслідок цих причин помирало близько третини хворих на ЮДМ і тільки сучасні терапевтичні підходи дали можливість знизити цей показник більш ніж у 10 разів — до 2–3% [6].

У довгостроковій перспективі найбільшу загрозу захворювання набуває вже в дорослому віці. Саме в цей період, часто спостерігається малігнізація [2], яка для дітей є вкрай нетиповою. Окрім того, тривалість життя хворих суттєво скорочують і так звані «накопичувальні» ураження внутрішніх органів, такі як інтерстиціальна хвороба легень, ідіопатичний альвеоліт, ішемічна хвороба серця, тромбоз і емболія, зрідка — звизракування кишечника та його перфорація.

Як це не дивно, до недавнього часу були відсутні загальноприйняті міжнародні протоколи діагностики, моніторингу та лікування хворих на ЮДМ. Лише в останнє десятиліття робота в цьому напрямі активізувалася. З цієї метою фахівці міжнародної групи з міозиту й

клінічних досліджень (the International Myositis and Clinical Studies — IMACS group) у Північній Америці та експерти організації міжнародних випробувань у педіатричній ревматології (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation — PRINTO) у Європі розробили відразу два незалежні набори анкетних запитань для вивчення ЮДМ [10]. Акцент дослідження був спрямований на встановлення ефективних критеріїв ранньої діагностики, моніторингу активності й тяжкості захворювання та прийняття єдиних стандартизованих методів лікування. Першим вагомим підсумком міжнародних зусиль у цьому напрямку стало прийняття у 2017 році одразу двох значимих документів: перший визначав класифікаційні критерії клінічних форм дерматоміозиту (ДМ) в дорослих і дітей [8], а другий рекомендував консенсусне рішення стосовно діагностики та підходів до терапії цього захворювання [4].

У тому ж таки 2017 р. фахівці північноамериканського альянсу дитячого артрити та ревматологічних досліджень у педіатрії (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA) розглянули та прийняли одразу три консенсусні клінічні плани медикаментозного впливу на ЮДМ без залучення м'язової тканини (аміопатичної, клінічно аміопатичної та гіпоаміопатичної форми захворювання) [7].

Утім, разом зі стрімким накопиченням наукових знань, виявилися численні прогалини в найрізноманітніших аспектах цієї патології [9]. Зокрема, було з'ясовано, що одним із найважливіших прогностичних факторів ЮДМ є його вчасна діагностика та невідкладно призначене лікування [4]. Саме цій проблемі присвячено опис клінічного випадку ЮДМ та результати семирічного проспективного спостереження.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 5 років і 10-ти місяців госпіталізований до відділення інтенсивної терапії Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні у вкрай тяжкому стані з різко вираженими ознаками інтоксикації, які клінічно супроводжувалися афтозно-виразковим стоматитом та неспецифічним геморагічним висипом на всьому тілі. З анамнезу хвороби відомо,

що хлопчик захворів раптово 11 днів тому. Захворювання розпочалося гостро з інтенсивного болю у ротовій порожнині та підвищення температури тіла до 39,5–40,2°C. Упродовж трьох днів лікувався амбулаторно з діагнозом стоматит, а на четверту добу стан погіршився та пацієнта було госпіталізовано до районної дитячої лікарні. Запропоноване симптоматичне лікування дезінтоксикаційними та антипіретичними лікарськими засобами, включаючи глюкокортикоїди (1 мг/кг/добу по преднізолону), виявилось малоефективним. Стан хворого залишався стабільно тяжким. Більше того, на шосту добу перебування в стаціонарі у хворого виник небулочий геморагічний висип на всьому тілі. Власне, відсутність, на той час, достовірного діагнозу й стала причиною екстреного переведення хворого до спеціалізованого стаціонару.

На момент об'єктивного огляду пацієнта у реанімаційному відділенні констатовано: хлопчик у вкрай тяжкому стані через домінування ознак гострої неспецифічної інтоксикації: температура тіла – 39,8°C, на зовнішнє оточення реагував слабо, був мало контактним. Шкіра суха, різко бліда. Виявлено численні геморагічні петехіально-екхімозні висипання на всьому тілі з максимальним скупченням на

верхній частині тулуба та кінцівках, деякі елементи були з ознаками некрозу. Над згинальними поверхнями колінних та гомілково-ступневих суглобів, бокових поверхнях тулуба візуалізувався судинний малюнок у вигляді сітчастого ліведо, на шкірі згинальних поверхонь променево-зап'ясткових суглобів – у вигляді зливного ліведо (рис. 1).

Гомілково-ступневі суглоби були помірно дефігуровані за рахунок набряклості періартикулярних тканин та незначного випоту в їхню порожнину. Слизова губ суха, з поперечними тріщинками. У ротовій порожнині, на внутрішній поверхні щік, – численні звирозковані афти, ясна – гіперемовані та набряклі. На передньо-боковій частині язика зліва – виразка розміром до 1,5 см у діаметрі та глибиною до 0,4–0,5 см. Лімфатичні вузли збільшені в підщелепній ділянці, щільно-еластичні, помірно болючі, не спаяні між собою та навколишніми тканинами, шкіра над ними не змінена. Обстеження дихальної системи виявило тахіпноє до 42–46 дихальних рухів у одну хвилину. Пальпація, перкусія та аускультация легень патологічних змін не виявили. Периферійний пульс становив 110–124 в одну хвилину, артеріальний тиск – 90/55 мм. рт. ст.,



Рис. 1. Зливне сітчасте ліведо на шкірі згинальних поверхонь променево-зап'ясткових суглобів (12–13 день від початку хвороби)



Рис. 2. Виразково-некротичне ураження язика (19–20 день від початку хвороби)



Рис. 3. Висип над розгинальними поверхнями колінних суглобів (34–36 день від початку хвороби)



Рис. 4. Висип над розгинальними поверхнями ліктьових суглобів (34–36 день від початку хвороби)

межі серця не поширені, тони аритмічні у зв'язку з дихальною аритмією, вислуховувався непродічний систолічний шум над верхівкою та точкою Боткіна. Живіт був м'яким, не болючим. Виявлено гепатомегалію: край печінки локалізувався на 2,5–3 см нижче правої ребрової дуги, помірно щільний, гострий. Розміри селезінки не збільшені. Діурез достатній, патологічних домішок у калових масах не виявлено.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень у перші дві доби перебування на стаціонарному лікуванні (12–13 день від початку захворювання) були наступними.

- Клінічний аналіз крові виявив лейкоцитоз із кількістю лейкоцитів $26,7 \times 10^9 / \text{л}$ з вираженими нейтрофіліозом та лімфопенією — 88% і 7% відповідно до загальної кількості білих клітин крові. Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) склав 47 мм/год.
- Клінічне мікроскопічне дослідження осаду сечі патологічних змін не виявило.
- Біохімічне обстеження крові: загальний білок — 80,4 г/л, загальний білірубін — 11,9 мкмоль/л, прямий — 3,8 мкмоль/л, АлАТ — 2,06 мкмоль/л·год., АсАТ — 0,77 мкмоль/л·год., сечовина — 2,7 ммоль/л, креатинін — 49,6 мкмоль/л, тимолова проба — 1,42 (норма до 0,24).
- Білкові фракції: загальний білок — 77,0 г/л, альбуміни — 46,2%, глобуліни — 53,8%, $\alpha 1$ — 7,6%, $\alpha 2$ — 12,0%, β — 15,3%, γ — 18,8%, коефіцієнт А/Г — 0,85.
- Білки «гострої фази»: С-РП — 24 мг/л (норма — до 6).
- Коагулограма: протромбіновий час 15,8 с, протромбіновий індекс — 82,9%, МНС — 1,76, фібриноген — 4,0 г/л, тромбіновий час — 15,6, АЧТЧ — 25,4 с.
- Активність креатинфосфокінази (КФК): 18,4 од/л (норма — до 24 од/л).
- Антинуклеарні антитіла (АНА): виявлено в титрі 1:500 (референтна норма — менше 1:100).
- Аутоантитіла до Jo-1: не виявлено.
- Антитіла до одно- та двоспиральної ДНК: не виявлено.
- Імуносерологічне дослідження сироватки крові на виявлення маркерів НВV-та НCV-інфекції: НВsAg — не виявлено, anti НCV — не виявлено.
- Електрокардіограма (ЕКГ): ритм синусовий, тахіаритмія (пульс 108–124 в 1 хв.), вольтаж ЕКГ в нормі, біоелектрична систола нормальна.

- Ультразвукове дослідження м'язів: патологічних змін не виявлено.
- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: край печінки локалізується на 2 см нижче ребрової дуги. Периваскулярна інфільтрація паренхіми. Параумбілікально візуються лімфатичні вузли розміром до 5–7 мм. В черевній порожнині між петлями кишечника та по фланках виявлено незначну кількість вільної рідини. Інших патологічних змін не виявлено.
- Ультразвукове дослідження легень: патологічних змін не виявлено.
- Ехокардіоскопія: листки перикарду без особливостей. Камери серця не поширені. Сумарна скоротливість добра (фракція викиду 60%). Стінки міокарду не потовщені. Вогнищевих порушень скоротливості не виявлено. Дефектів міжшлуночкової та міжпередсердної перетинки серця немає.
- Рентгенографія органів грудної порожнини у прямій проекції: виявлено посилення легеневого малюнку в медіальних ділянках обох легень.
- Електроміографія (ЕМГ): ознак патологічного процесу в м'язах не виявлено.

Неспецифічність клінічних проявів і результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень не дозволяли встановити достовірний діагноз. Проводилася диференційна діагностика між різними нозологічними групами захворювань — бралися до уваги сепсис, септичний інфекційний ендокардит, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові як ускладнення гіпотетичної вірусної інфекції, системні васкуліти та інші дифузні захворювання сполучної тканини, не виключалася і онкопатологія. Були проведені всі необхідні додаткові обстеження, включаючи дослідження пунктату кісткового мозку, бактеріологічні дослідження крові, сечі, однак вони були в межах норми. У той же час стан дитини залишався стабільно тяжким, незважаючи на інтенсивну дезінтоксикаційну, антибактеріальну та стероїдну терапію метилпреднізолоном в дозі 1,5 мг/кг/добу по преднізолону. До кінця першого тижня перебування в спеціалізованому стаціонарі (19–20 день від початку захворювання) у хворого почергово констатовано тотальний набряк підшкірно-жирової клітковини, наростання ознак артрити колінних і ліктьових суглобів та збільшення розмірів і поглиблення виразки язика (рис. 2), а до кінця другого тижня (26–27 день від початку захворювання) —

виникнення еритематозних висипань над розгинальними поверхнями колінних і ліктьових суглобів. Останнє дало підстави думати про дебют ЮДМ.

Таким чином було встановлено попередній клінічний діагноз. Хоча через тяжкий стан пацієнта, на той час, не можна було зрозуміти причину його загальної слабкості. Було негайно збільшено дозу симптом-модифікуючого препарату метилпреднізолону до 3,0 мг/кг/добу у двох внутрішньовенних введеннях, а в якості базисного хворобо-модифікуючого протиревматичного препарату застосовано метотрексат у дозі 0,4 мг/кг в одному підшкірному введенні на тиждень. У зв'язку з поступовим нівелюванням ознак інтоксикації запропоноване лікування привело до покращення стану приблизно через 8–10 днів (34–36 день від початку хвороби), однак саме в цей період часу почергово проявилися характерні для дерматоміозиту типові шкірні клінічні прояви: чітко сформувалися висипання над розгинальними поверхнями колінних та ліктьових суглобів (рис. 3,4), пізніше виникли ознака та знак Готрона (гіперемія та гіперкератоз шкіри над розгинальними поверхнями п'ясно-фалангових та проксимальними міжфаланговими суглобами обох кистей), і, насамкінець, геліотропний висип. Окрім того, на місці геморагічного висипу, більше над розгинальними поверхнями ліктьових суглобів, з'явилися поодинокі некротичні зміни шкіри з наступним рубцюванням.

Пацієнт впродовж семи років знаходиться під динамічним спостереженням. До цього часу не вдалося отримати стійку та тривалу ремісію ЮДМ. Цікаво, що внаслідок самостійного припинення хворим прийому протиревматичних препаратів загострення хвороби виникало двічі, причому, як і на початку хвороби, кожне з загострень розпочиналося з підвищення температури тіла до фебрильних значень та виразково-некротичного глоситу з цілком певною первинною локалізацією, посилення інтенсивності шкірних проявів та відновленням шкірних виразок над колінними та ліктьовими суглобами. За виключенням постійного геліотропного висипу, можна констатувати, що у хворого продовжують стійко утримуватися специфічні шкірні прояви ЮДМ з рубцями над

розгинальними поверхнями ліктьових суглобів, причому ознаки прогресуючої м'язової слабкості та утворення кальцинатів відсутні. Разом з тим, існуюча загроза повторного рецидиву стала підставою до практично постійного прийому хворим базисного препарату метотрексату, підтримуючої дози метилпреднізолону (4 мг/добу), а пізніше (через 2,5 роки) короткочасного (близько 5-ти місяців) курсу гідроксихлорохіну. Останній був відмінений через відсутність клінічної ефективності.

І ще один цікавий факт. Через два роки від початку захворювання у пацієнта діагностовано просту форму псоріазу. Збільшення інтенсивності псоріатичного висипу відбувається як правило навесні. В таких випадках хворому рекомендується короткочасне (на один-два місяці) збільшення дози метилпреднізолону до 12 мг/добу та місцеву терапію топічними глюкокортикоїдами.

Висновки

1. Початок ювенільного дерматоміозиту може бути атипичним та сукупно маніфестувати ознаками інтоксикації, геморагічним висипом, патологічними змінами ротової порожнини (аж до виразково-некротичного глоситу), генералізованою набряклістю підшкірно-жирової клітковини та поліартритом.

2. Рання діагностика ювенільного дерматоміозиту з відстроченими шкірними проявами на тлі аміопатичного перебігу є дуже складною.

3. Аміопатичний ювенільний дерматоміозит зі стійким ураженням шкіри в деяких випадках може потребувати безперервного протиревматичного лікування.

4. Коморбідність ювенільного дерматоміозиту з псоріазом є діагностичною та лікувальною проблемою і вимагає міждисциплінарного підходу до її вирішення.

Обговорення та аналітично-порівняльний огляд літератури з іншими рідкісними проявами хвороби буде наведено в другій частині статті.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Barth Z, Witczak BN, Schwartz T et al. (2016). In juvenile dermatomyositis, heart rate variability is reduced, and associated with both cardiac dysfunction and markers of inflammation: a cross-sectional study median 13.5 years after symptom onset. *Rheumatology*. 55(3): 535–543. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev376>
- Bowerman K, Pearson D, Okawa J et al. (2020). Malignancy in Dermatomyositis: A Retrospective Study of 201 Patients Seen at the University of Pennsylvania. *J American Academy Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.061>
- Doblog GC, Svensson J, Lundberg IE et al. (2018). Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 77: 40–47. <https://ard.bmj.com/content/77/1/40.citation-tools>
- Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E et al. (2017). Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Annals Rheumatic Diseases*. 76: 329–340. <https://ard.bmj.com/content/76/2/329>
- Gitiaux C, Antonio M, Aouizerate J et al. (2016). Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 55(3): 470–479. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev359>
- Huber AM, Feldman BM. (2005). Long-term outcomes in juvenile dermatomyositis: How did we get here and where are we going?. *Curr Rheumatol Rep*. 7: 441–446. <https://doi.org/10.1007/s11926-005-0048-1>
- Kim S, Kahn P, Robinson AB et al. (2017). Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatr Rheumatol*. 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0134-0>
- Lundberg IE, Miller FW, Tjarnlund A et al. (2016). Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies (Review Symposium). *J Intern Med*. 280(1): 39–51. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12524>
- McCann LJ, Arnold K, Pilkington CA et al. (2014). Developing a provisional, international Minimal Dataset for Juvenile Dermatomyositis: for use in clinical practice to inform research. *Pediatr Rheumatol Online J*. 12(31). <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-31>
- Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A et al. (2008). For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The provisional Paediatric Rheumatology International Trial Organisation/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis Rheum*. 59: 4–13. <https://doi.org/10.1002/acr.20280>

Відомості про авторів:

Рейтмаєр Михайло Йосипович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-9737-410X>.
Волосянко Андрій Богданович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0003-2306-9804>.
Синюверська Ольга Богданівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.
Іванишин Леся Ярославівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <http://orcid.org/0000-0003-2350-3375>.
Алексеева Юлія Іванівна — к.мед.н., доц. кафедри педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>.

Стаття надійшла до редакції 13.01.2020 р.; прийнята до друку 29.05.2020 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

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

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

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

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

Книжка

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

Розділ у книжці

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

Інтернет-ресурс

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

УДК 616.914-06:616.917]-039.3

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

Вітряна віспа і стрептококова інфекція: клінічний приклад поєднаного перебігу вітряної віспи і скарлатини

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 99-103. doi 10.15574/SP.2020.108.99

For citation: Usachova OV, Silina EA, Pakholchuk TM, Konakova OV, Dralova OA. (2020). Chickenpox and streptococcal infection: a clinical example of the combined course of chickenpox and scarlet fever. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 99-103. doi 10.15574/SP.2020.108.99

Вітряна віспа на сьогодні є важливою медико-соціальною проблемою через можливий розвиток ускладнень, зумовлених як прямою дією вірусу, так і приєднанням вторинної бактеріальної інфекції. Ускладнені бактеріальною інфекцією форми вітряної віспи в Запорізькій області реєструвалися у 56 (16,0%) пролікованих хворих. Серед ускладнень частіше зустрічалися: піодермія — у 24 (42,8%) дітей, пневмонія — у 13 (23,2%), лімфаденіт — у 5 (8,9%), гострий тонзиліт — у 4 (7,1%), середній гнійний отит — у 3 (5,4%), слизово-гнійний кон'юнктивіт, блефарит — у 3 (5,4%), флегмона — у 2 (3,6%). У 2 (3,6%) дітей зафіксовано поєднання вітряної та скарлатини.

Мета — навести рідкісний клінічний випадок перебігу в дитини суперінфекції — вітряної віспи зі скарлатиною.**Клінічний випадок.** Проведено клініко-лабораторне спостереження за дитиною 11 років, яка отримувала лікування з приводу нетипового перебігу вітряної віспи протягом 20 днів стаціонарного етапу.

Описаний клінічний випадок нетипового перебігу вітряної віспи в дитини розцінено як суперінфекцію з агресивною бактеріальною флорою. Це вказує на можливість розвитку генералізованої форми стрептококової інфекції (скарлатини) як суперінфекції при вітряній віспі, на необхідність своєчасної діагностики вітряної віспи та насторожі лікарів щодо приєднання вторинної бактеріальної інфекції в такому випадку, а також на доцільність вакцинації кожної дитини проти вітряної віспи.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, вітряна віспа, бактеріальні ускладнення, скарлатина.

Chickenpox and streptococcal infection: a clinical example of the combined course of chickenpox and scarlet fever

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

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Chicken pox today is an important medical and social problem because with this disease it is possible to develop complications due to both the direct action of the virus and the addition of a secondary bacterial infection. Forms of chickenpox complicated by a bacterial infection were recorded in 56 (16.0%) of all treated patients in the Zaporozhye region. Among the complications, pyoderma was more common in 24 children (42.8%), pneumonia was recorded in 13 (23.2%), lymphadenitis in 5 (8.9%), acute tonsillitis in 4 (7.1%), average purulent otitis media in 3 (5.4%), mucopurulent conjunctivitis, blepharitis in 3 (5.4%), phlegmon in 2 (3.6%). Two children (3.6%) reported a combined course of chickenpox and scarlet fever.

Purpose — to demonstrate, with the example of a clinical case of the course of super-infection — chickenpox and scarlet fever in a child, to show the features of this course and the difficulties of diagnosis.**Clinical case.** Clinical and laboratory surveillance of a 11-year-old child was received, which was treated in a hospital for atypical course of chickenpox for 20 days. A clinical case of the atypical course of chickenpox in a child is described, which was regarded as superinfection with aggressive bacterial flora, which demonstrates the possibility of developing a generalized form of streptococcal infection (scarlet fever) as superinfection in chickenpox, indicates the need for a kind of diagnosis of chickenpox, the importance of the doctor's alertness regarding the attachment of a bacterial infection in such a case and the feasibility of vaccinating against chickenpox for each child.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: children, chicken pox, bacterial complications, scarlet fever.

Ветряная оспа и стрептококковая инфекция: клинический пример сочетанного течения ветряной оспы и скарлатины

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

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ветряная оспа на сегодняшний день является важной медико-социальной проблемой, поскольку при данной болезни возможно развитие осложнений, обусловленных как прямым действием вируса, так и присоединением вторичной бактериальной инфекции. Осложненные бактериальной инфекцией формы ветряной оспы регистрировались у 56 (16,0%) пролеченных больных в Запорожской области. Среди осложнений чаще встречалась пиодермия — у 24 (42,8%) детей, пневмония — у 13 (23,2%), лимфаденит — у 5 (8,9%), острый тонзиллит — у 4 (7,1%), средний гнойный отит у 3 (5,4%), слизисто-гнойный конъюнктивит, блефарит — у 3 (5,4%), флегмона — у 2 (3,6%). У 2 (3,6%) детей зафиксировано сочетанное течение ветряной оспы и скарлатины.

Цель — представить редкий клинический случай течения у ребенка суперинфекции — ветряной оспы со скарлатиной.**Клинический случай.** Проведено клиничко-лабораторное наблюдение за ребенком 11 лет, который получал лечение по поводу нетипичного течения ветряной оспы в течение 20 суток стационарного этапа.

Описанный клинический случай нетипичного течения ветряной оспы у ребенка расценен как суперинфекция с агрессивной бактериальной флорой. Это демонстрирует возможность развития генерализованной формы стрептококковой инфекции (скарлатины) как суперинфекции при ветряной оспе, указывает на необходимость своевременной диагностики ветряной оспы, настороженности врача относительно присоединения бактериальной инфекции в таком случае, а также на целесообразность вакцинации каждого ребенка против ветряной оспы.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, ветряная оспа, бактериальные осложнения, скарлатина.

Вступ

Щорічно у світі на вітряну віспу (ВВ) хворіє 80–90 млн осіб. У США, де вакцинація проти ВВ є обов'язковою, хворіє близько 4 млн осіб, з них 11–13,5 тис. госпіталізацій і 100–150 летальних випадків [10]. Загальний щорічний показник захворюваності на ВВ в європейських країнах до введення вакцинації проти ВВ був у діапазоні між 7,05 (Греція) і 16,1 (Нідерланди) на 100 тис. дітей. За оцінками, смертність у Європі від ВВ становить 80 випадків на рік [10,13].

Україна не є винятком, щороку реєструється 100–150 тис. випадків хвороби [8]. Останніми роки спостерігається тенденція до їх збільшення. За даними О.В. Прокопів, Н.М. Прикуди [11], щорічно у Львівській області середній показник захворюваності становить 215,1, у Вінницькій — 357,6, а в Запорізькій області за 2015–2019 рр. він був ще вищим — 581,2; 632,9; 490,8 на 100 тис. населення відповідно [3,11].

Запровадження в деяких країнах у ХХ ст. програми вакцинації проти ВВ однією дозою вакцини сприяло зниженню рівня захворюваності на 90%, а введення дворазової вакцинації у 2000-х роках зменшило кількість захворілих ще на 85%. На сьогодні на цю інфекцію найчастіше хворіють діти віком до 10 років у країнах, де щеплення живою ослабленою вакциною проти ВВ не входить до переліку обов'язкових [9]. До таких країн належить і Україна. Щеплення проти ВВ введено до Національного календаря щеплень України лише як рекомендоване здоровим дітям і певним категоріям за станом здоров'я [7].

Вітряна віспа на сьогодні є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки при цій хворобі можливий розвиток ускладнень, зумовлених як прямою дією вірусу, так і приєднанням вторинної бактеріальної інфекції. За рівнем економічних збитків від самої інфекції, так і її ускладнень, ВВ посідає третє місце після гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) і кишкових інфекцій невстановленої етіології [2].

За даними літератури, частота виникнення бактеріальних ускладнень при ВВ становить 5–30%, а у хворих зі скомпрометованою імунною системою їх рівень сягає 30–50% [6]. Але за останні роки більшість випадків ускладненого перебігу спостерігається в раніше здорових дітей. Дослідники вказують на відсутність клінічних та епідеміологічних даних, які б свідчили про фактори розвитку ускладнень при ВВ у дітей [5].

За даними С.О. Крамарьова, під час ретроспективного аналізу 758 історій хвороб дітей з ВВ на базі міської дитячої клінічної інфекційної лікарні м. Києва протягом 2001–2012 рр. отримано такі результати. У 24,6% дітей виникли ускладнення, серед яких перше місце посіли вторинні бактеріальні ускладнення (12,1% хворих, 49,1% від усіх ускладнень). У 8–50% госпіталізованих дітей приєдналася вторинна бактеріальна флора. Основними етіологічними факторами суперінфекції були β -гемолітичний стрептокок групи А і золотистий стафілокок. Найчастіше зустрічалися такі ускладнення, як інфекції шкіри та м'яких тканин — флегмона, лімфаденіт, абсцес, бешиха, токсикодермія, а також тонзиліт, синусит, середній отит, стоматит, пневмонія [6]; рідше — остеомієліт, некротичний фасциїт, артрит, нефрит, токсико-інфекційний шок, сепсис. Тяжкі форми захворювання можуть бути зумовлені антибіотикорезистентними штамми бактерій [4]. Ризик розвитку тяжких вторинних бактеріальних інфекцій шкіри і м'яких тканин при ВВ збільшується в разі призначення нестероїдних і стероїдних протизапальних препаратів. Характеристикою імунного статусу в цих хворих є транзиторне зниження показників секреторного IgA [4].

Установлено, що вакцинація сприяла зниженню випадків госпіталізації, пов'язаних із варицелою на 50%, та зменшенню всіх випадків захворюваності на ВВ на 70%. У довакцинальний період серед ускладнень превалювала шкірна бактеріальна суперінфекція — 44,9%, пневмонія — 18,8%, отит — 15,9% [1].

Серед 335 дітей, госпіталізованих у Швеції, шкірні ускладнення відзначалися у 22%, серед яких інфекції м'яких тканин — 3%, інвазійні інфекції — 12%, керато-кон'юнктивіт — 4%. У Белграді серед 474 госпіталізованих пацієнтів бактеріальна інфекція шкіри відмічалася у 8,4%, бактеріальна респіраторна інфекція — у 4,4% [9].

Про структуру бактеріальних ускладнень свідчать дані Великої Британії та Ірландії: за рік виявлено 40 дітей із септичним і токсичним шоком, 30 — із пневмонією, 7 — із некротичним фасциїтом, де на сьогодні рекомендована вакцинація у групах ризику. У Нідерландах при спостереженні 296 випадків виявлена бактеріальна суперінфекція шкіри у 28%, пневмонії — у 7% [13]. У Бельгії серед госпіталізованих дітей протягом року з ускладненнями ВВ 49% мали бактеріальні суперінфекції [9].

Аналіз перебігу ВВ у 56 дітей, хворих на ВВ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Запорізькій обласній інфекційній клінічній лікарні (головний лікар В.Л. Шинкаренко) у 2015–2019 рр. з ускладненнями у вигляді бактеріальних інфекцій, показав, що форми ВВ, ускладнені бактеріальною інфекцією, реєструвалися у кожного п'ятого-шостого госпіталізованого (16,0% від усіх пролікованих) хворих: 2015 р. — 13,2%, 2016 р. — 9,9%, 2017 р. — 17,4%, 2018 р. — 26,7%, 2019 р. — 21,9%, частіше в зимово-весняний період (68% випадків). Вік хворих дітей з бактеріальними ускладненнями коливався в межах від 1 місяця до 17 років. Відмічалася ускладнення в 6 (10,7%) дітей першого року життя, в 11 (19,6%) — віком 2–3 роки, 9 (16,1%) — віком 3–5 років, 17 (30,4%) — 6–10 років, 13 (23,2%) — 11–17 років. Серед ускладнень частіше зустрічалася піодермія у 24 (42,8%) дітей. Пневмонія реєструвалася у 13 (23,2%), лімфаденіт — у 5 (8,9%), гострий тонзиліт — у 4 (7,1%), середній гнійний отит — у 3 (5,4%), слизово-гнійний кон'юнктивіт, блефарит — у 3 (5,4%), флегмона — у 2 (3,6%). У 2 (3,6%) дітей з ВВ була відмічалася скарлатина.

Отже, при ВВ часто (практично в кожного п'ятого госпіталізованого) приєднується вторинна бактеріальна інфекція.

Наводимо випадок захворювання *дитини К.* 11 років із суперінфекцією — вітряною віспою та скарлатиною.

Мета дослідження — навести рідкісний клінічний випадок перебігу в дитини суперінфекції — вітряної віспи зі скарлатиною.

Матеріали та методи дослідження

Поведено клініко-лабораторне спостереження за дитиною 11 років, яка отримувала лікування з приводу нетипового перебігу ВВ протягом 20 діб стаціонарного етапу. Діагноз «Суперінфекція: вітряна віспа та скарлатина» встановлено на базі наявних у дебюті захворювання типових ознак ВВ із подальшим приєднанням типових ознак скарлатини. Обсяг лабораторних обстежень включав аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, виконані за загальноприйнятими методиками, бактеріологічне дослідження тощо.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнтка госпіталізована на 2-гу добу захворювання зі скаргами на везикульозний висип по всій поверхні шкіри, у тому числі на волосяній ділянці голови, підвищення температури до 40,0°C, кволість, знижений апетит, біль у горлі.

У дитини був гострий початок хвороби з лихоманки за 1 добу до госпіталізації, коли на тлі підвищення температури до 40,0°C з'явилися поодинокі елементи плямисто-папульозного висипу (0,2–0,3 см) на тулубі, волосяній ділянці голови, що згодом трансформувалися у везикули. Протягом наступних 3 діб аналогічний висип продовжував з'являтися на кінцівках, тулубі, голові та супроводжувався фебрилітетом. Протягом 2-ї доби захворювання приєднався біль у горлі. Амбулаторно дитина отримувала симптоматичне лікування (парацетамол, антигістамінні препарати, місцеві антисептики).

З анамнезу життя: нечасті епізоди ГРВІ (2–3 протягом року). Від ВВ не вакцинована.

Епідеміологічний анамнез: за 14 діб до захворювання контактувала з дитиною, хворою на типову форму ВВ.

Загальний стан дитини при госпіталізації на 3-тю добу хвороби близький до тяжкого за рахунок шкірного та інтоксикаційного синдромів. Свідомість збережена, положення невимушене, гіпертермія. На обличчі, волосяній ділянці голови, тулубі, кінцівках — множинний дрібний везикульозний висип із напруженими однаковими пухирцями діаметром 0,2–0,3 см, наповненими прозорим вмістом. Окремі з них — з ерозованою поверхнею, інші — з підсиханням у центрі. Поодинокі жовті кірки на чолі, періорально та на волосяній ділянці голови. Менінгеальні симптоми негативні. Дихання везикулярне, 28/хв. Межі серцевої тупості вікові. Частота серцевих скорочень — 100 уд./хв. Тони серця гучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при глибокій пальпації; печінка виступає на 2 см із-під краю реберної дуги, еластична, неболюча; селезінка — на 1 см, еластична. Сечовиділення регулярне, без відхилень, діурез достатній. Випорожнення оформлені.

Отже, первинний діагноз — «Вітряна віспа, типова форма». З урахуванням тяжкості перебігу ВВ дитині призначено етіотропну протівірусну терапію ацикловіром 400 мг 5 разів/добу, місцеві антисептики, як жарознижувальний — парацетамол у віковій дозі.

Протягом 3 діб у дитини посилювався біль у горлі. На 6-ту добу захворювання з'явилися

нашарування на піднебінних мигдаликах, гіперемія та сухість шкіри, дрібнокрапковий висип на шкірі, більш інтенсивний на передній і бічних поверхнях шиї, бічних поверхнях тулуба, животі, попереку, у природних складках. Язик вологий, помірно обкладений білим нальотом. На 7-му добу язик став яскраво-малинового кольору з гіпертрофованими сосочками. Пальпувалися збільшені підщелепні, передньо- і задньошийні, потиличні, підкрильцеві, пахові лімфовузли розміром 0,5x0,8 см.

У загальному аналізі крові на 6-ту добу захворювання виявлено лейкоцитоз із нейтрофіліозом, прискорена швидкість осідання еритроцитів. Усі біохімічні показники крові — в межах норми, окрім С-реактивного білка (57,49 мг, норма — до 5 мг) і слабо вираженого цитолітичного синдрому гепатоцитів (АЛТ — 70,6 од.). Загальний аналіз сечі — мікролейкоцитурія, за Нечипоренко — підвищення лейкоцитів (6400), на ультразвуковому дослідженні нирок не виявлено патологічних змін.

Таким чином, на 6-ту добу захворювання з урахуванням типових ознак ВВ (генералізований плямистовезикульозний висип рівномірно розташований по всій поверхні шкіри та слизових оболонок, симптом «несправжнього поліморфізму») у дебюті хвороби, а також типових ознак скарлатини (гнійний тонзиліт, «малиновий язик», дрібний висип зі згущенням у складках шкіри тощо), що приєдналися на фоні основного захворювання, констатовано суперінфекцію — «Вітряна віспа, типова форма, середньої тяжкості + скарлатина, типова форма, середньої тяжкості».

Подовжено етіотропну противірусну терапію ацикловіром до 7 діб і призначено антибактеріальну (амоксиклав 500/100 мг 3 рази/добу протягом 10 діб). Також проведено довенну детоксикаційну терапію, симптоматичну терапію антигістамінними та жарознижувальними засобами у вікових дозах відповідно до регламентуючих документів.

На 8-му добу захворювання на тлі госпітального лікування намітилася тенденція до зменшення проявів інтоксикаційного і шкірного синдромів. Загальний стан на момент завершення лікування (на 17-ту добу захворювання) задовільний без залишкових змін на шкірі, мигдаликах та інших органах і системах.

Слід зауважити, що Україна відноситься до країн, в яких не запроваджена обов'язкова вакцинація проти ВВ. Отже, переважну більшість захворюлих на цю інфекцію становлять діти

віком 3–10 років (тобто ті, які «починають відвідувати дитячий колектив»). За таких умов дуже високий відсоток «піодермії» при ВВ у дітей шкільного віку вказує на значну небезпеку її розвитку саме в цій віковій групі.

Наведений клінічний випадок нетипового перебігу ВВ у дитини ми розцінили, як суперінфекцію із приєднанням агресивної бактеріальної флори.

З літературних джерел відомо, що в імунокомпетентних невакцинованих дітей типова ВВ має зазвичай легкий перебіг [9]. У таких дітей початок захворювання гострий, рідко протягом 1–2 діб відмічаються нездужання, зниження апетиту, субфебрильна температура, що часто залишаються непоміченими [3]. Частіше початок хвороби асоціюється з появою висипу (діаметром 1–4 мм), що свербить (екзантеми) та прогресує від плям до папул і везикул на еритематозній основі з прозорим вмістом протягом 24–48 год із подальшим підсиханням і формуванням кірочок, тривалістю максимально до 8–9 діб [5,13].

У дитини К. це відбулося наприкінці 1–2-ї доби захворювання. Загальні симптоми при цій формі, як правило, помірні, проте в наведеному клінічному випадку відмічався досить інтенсивний інтоксикаційний синдром протягом перших 5 діб захворювання [12]. Тобто перебіг ВВ у дитини, яку ми спостерігали, мав типовий початок захворювання, як при первинному інфікуванні імунокомпетентної особи: перші елементи з'явилися на 1-шу добу захворювання і прогресували до 5-ї доби. Далі приєдналися симптоми, пов'язані з бактеріальною стрептококовою суперінфекцією: з'явилися нашарування на піднебінних мигдаликах, дрібнокрапковий висип більш інтенсивний на передній і бічних поверхнях шиї, бічних поверхнях тулуба, животі, попереку, у природних складках, гіперемія та сухість шкіри, «малиновий язик». У такому випадку проводять диференційний діагноз з іншими «екзантемними хворобами», що мають схожі клінічні ознаки, — ієрсиніозом, хворобою Кавасакі, реакцією гіперчутливості на нестероїдні препарати. Проте в дитини К. відмічалися типові ознаки скарлатини (гнійний тонзиліт, «малиновий язик», дрібний висип зі згущенням у складках шкіри) і не було інших проявів, які б свідчили про ієрсиніоз (згущення висипки на дистальних частинах кінцівок за типом «шкарпеток» і «рукавичок») і хворобу Кавасакі (кон'юнктивіт або ін'єкція судин склер, сухість

губ, тощо), що дало змогу клінічно діагностувати саме скарлатину.

За літературними джерелами, токсигенні штами стрептококів відіграють провідну роль в етіології бактеріальних ускладнень. Патогенез формування бактеріальних ускладнень ще не встановлений. Це або виражений прояв власне VZV-інфекції, або наслідок її коінфекції зі штамми *Staphylococcus aureus*, стрептокока, що продукують ексфоліативний екзотоксин.

У наведеному випадку має місце суперінфекція — інфікування дитини з ВВ токсигенним штамом β -гемолітичного стрептокока з розгортанням клінічної картини скарлатини на 5–6-ту добу ВВ. Такий перебіг захворювання може

значно обтяжувати хворобу і призводити до несприятливих проявів із боку інших органів та систем, зокрема, сечовивідних шляхів і печінки.

Висновки

Наведений клінічний випадок вказує на можливість розвитку генералізованої форми стрептококової інфекції (скарлатини) як суперінфекції при ВВ. Такий варіант перебігу хвороби є більш тяжким і не лише погіршує стан пацієнта, але й подовжує тривалість і вартість лікування. Цей факт є додатковим вагомим аргументом для проведення вакцинації кожної дитини проти ВВ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Blumental S, Sabbe M, Lepage P. (2016, Jan). Belgian Group for Varicella. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. Arch Dis Child. 101 (1): 16–22. doi: 10.1136/archdischild-2015-308283. Epub 2015 Jan 30.
- Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy; Natsionalna medychna akademiia pisladyplomnoi osvity imeni P.L. Shupyka; Natsionalnyi medychnyi universytet imeni O.O. Bohomoltsia; Vyshchy derzhavnyi navchalnyi zaklad Ukrainy «Bukovynskiy derzhavnyi medychnyi universytet»; Ukrainka asotsiatsiia simeinoi medytyny; Vseukrainska asotsiatsiia infektsionistiv. (2016). Vitriana vispa. Klinichna nastanova, [Державний експертний центр МОЗ України; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»; Українська асоціація сімейної медицини; Всеукраїнська асоціація інфекціоністів. (2016). Вітряна віспа. Клінічна настанова, заснована на доказах: 38]. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/AKN_VV.pdf.
- DU «Zaporizkyi oblasnyi laboratornyi tsentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy». (2020). Stan infektsiinoi zakhvoriuvanosti. [ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України». (2020). Стан інфекційної захворюваності]. URL: <http://www.oblsses.zp.ua/index.php?70>.
- Dulovic O, Gvozdenovic E, Nikolic J, Spurnic AR, Katanic N, Kovarevic Pavievic D. (2010). Varicella complications: is it time to consider a routine varicella vaccination? Vojnosanit Pregl. 67 (7): 523529. doi:10.2298/vsp1007523d.
- Hecht J, Siedler A. (2017). The epidemiology of varicella disease in Germany after introduction of a vaccination recommendation: analysis of mandatory and sentinel data between 2002 and 2014. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 60: 118–126. doi: 10.1007/s00103-016-2475-8.
- Kramarov SO, Vyhovska OV, Yevtushenko VV et al. (2012). Smallpox in children at the present stage. Clinical immunology. Allergy. Infectology. 53 (4): 12–15. [Крамаров СО, Виговська ОВ, Євтушенко ВВ та ін. (2012). Вітряна віспа у дітей на сучасному етапі. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 53; 4: 12–15]. URL: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-753/Vitryana-vispa-u-diteya-na-suchasnomu-etapi>.
- MOZ Ukrainy. (2014). Pro udoskonalennia provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.08.2014 № 551. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text>. [МОЗ України. (2014). Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні. Наказ МОЗ України від 11.08.2014 № 551. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text>].
- Nezhoda II, Levytska LI. (2017). Chickenpox in children (literature review). Infectious diseases. 1 (87): 60–70. [Незгода ІІ, Левицька ЛІ. (2017). Вітряна віспа у дітей (огляд літератури). Інфекційні хвороби. 1 (87): 60–70]. doi: 10.11603/1681-2727.2017.1.7786.
- Onishchenko NV, Riabokon YuYu, Riabokon OV. (2018). The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs 1800872) in the course of herpes zoster in adults. Pathologia. 15 (3): 325–329. doi: 10.14739/2310-1237.2018.3.151810.
- Padlipsky P, Young KD. (2018). Varicella and Zoster. Life-Threatening Rashes an Illustrated. Practical Guide. USA: Springer: 141–158. doi: 10.1007/978-3-319-75623-3.
- Prokopiv OV, Prykuda NM, Zadorozhnyi AM. (2016). The current state of the incidence of chicken pox in children according to the materials of Lviv region. Clinical Experimental Pathology. XV; 2 (1): 134–137. [Прокопів ОВ, Прикуда НМ, Задорожний АМ. (2016). Сучасний стан захворюваності на вітряну віспу в дітей за матеріалами Львівської області. Клінічна та експериментальна патологія. XV; 2 (1): 134–137].
- Raulin O, Durand G, Gillet Y et al. (2010). Toxin profiling of Staphylococcus aureus strains involved in varicella superinfection. J Clin Microbiol. 48; 5: 1696–1700. doi: 10.1128/JCM.02018-09.
- Van Lier A, van der Maas NA, Roggerburg GD, Sanders EA, de Meiker HE. (2011). Hospitalization due to varicella in the Netherlands. BMC Infect Dis. 11: 85. doi: 10.1186/1471-2334-11-85.

Відомості про авторів:

Усачова Олена Віталіївна – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Сіліна Єлизавета Андріївна – к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Пахольчук Т.М. – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Конакова О.В. – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.
Дралова Олександра Анатоліївна – к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2020 р.; прийнята до друку 01.06.2020 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначати, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

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

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеному у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

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

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

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

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

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

narivent®

НАРІВЕНТ

ГЛІЦИРИЗИН + МАНІТОЛ

СИНЕРГІЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

- Короткі та довгі курси лікування ефективні при закладеності носа¹
- Значне покращення та регрес симптоматики при алергічному риніті²
- Зручність застосування
- Добре відчуття смаку
- Високий рівень безпеки*

також і для
ДІТЕЙ



ДОЗУВАННЯ

- По 2 вприскування у кожний носовий хід двічі на день, або згідно рекомендацій лікаря

ПОКАЗАННЯ:

- Назальна обструкція при специфічному (алергічному) або неспецифічному (вазомотроному) риніті
- Гострі та хронічні риносинусити та аденоїдити
- Лікування та профілактика післяопераційних рецидивів носових поліпів
- До- та після операційного лікування патологій носа та приноскових пазух

Бібліографія:

1. Damiani V et al. J Int Med Res. 2012;40(5):1931–41.
2. Mansi et al, Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014.

* Немає даних про побічні ефекти, пов'язані з використанням медичного виробу. Згідно з Інструкцією з використання медичного виробу.

Реклама медичного виробу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Сертифікат №РР.143-19 від 04.02.2019 р., дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та ший (ФНМУ), д.м.н., професор Полович В.І.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу.
Виробник: DMG Italia, S.r.l., Італія. Уповноважений представник: ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.06.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 14–15, 2020

Actual information:

https://med-expert.com.ua/seminars_for_doctors/mezhdunarodnyj-kongress-racionalnoe-ispolzovanie-antibiotikov-v-sovremennom-mire-antibiotic-resistance-stop/

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM