

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 15, № 1, 2020

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

Том 15, № 1, 2020

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





СОРЦЕФ®

ЦЕФИКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5 мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цисторетрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.



ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Здоровье ребенка
Child's Health
Zdorov'e rebenka

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 15, № 1, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 1, 2020

DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020
ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

3 питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

3 питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

На обкладинці: Шкробова Мілада, 1 рік

Фото: Шкробова Людмила

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 30.01.2020 р., протокол № 6

Українською, російською та англійською мовами
Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР. Видано Мініс-
терством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 12,79
Зам. 2020-childshealth-103. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»
www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідчення суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

**Головний редактор
Абатуров О.Є.**

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривопустов С.П. (Київ)

Крючко Т.О. (Полтава)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)

Омельченко Л.І. (Київ)

Сукало О.В. (Республіка Білорусь)

Хайтович М.В. (Київ)

Чернишова О.Є. (Лиман)

Guggenbichler J. Peter (Німеччина)

Landrigan Philip J. (США)

Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)

Vasylyeva Tetyana L. (США)

Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)

Аряєв М.Л. (Одеса)

Бережний В.В. (Київ)

Бондаренко І.М. (Дніпро)

Майданник В.Г. (Київ)

Відповідальний секретар

Борисова Т.П. (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 2020

© Донецький національний медичний університет, 2020

© Заславський О.Ю., 2020



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 15, № 1, 2020

DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Donetsk National Medical University, Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department

info@mif-ua.com

Tel. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

Cover: Milada Shkrobova, 1 y.o.

Photographer: Lyudmila Shkrobova

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine» dated 30/01/2020, Protocol № 6

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР. Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 12.79.

Order 2020-childshealth-103. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)

Bolbot Yu.K. (Dnipro)

Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)

Gnateiko O.Z. (Lviv)

Digtyar V.A. (Dnipro)

Ivanov D.D. (Kyiv)

Kramarov S.O. (Kyiv)

Krivopustov S.P. (Kyiv)

Kryuchko T.A. (Poltava)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)

Omelchenko L.I. (Kyiv)

Sukalo O.V. (the Republic of Belarus)

Khaitovych M.V. (Kyiv)

Chernyshova O.Ye. (Lyman)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief (Austria)

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief (Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv)

Aryayev M.L. (Odesa)

Berezhny V.V. (Kyiv)

Bondarenko I.M. (Dnipro)

Maidannyk V.H. (Kyiv)

Executive Secretary

Borysova T.P. (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of MoH of Ukraine», 2020

© Donetsk National Medical University, 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст

Клінічна педіатрія

Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Колеснік Д.І., Сокольник І.С. Показники фізичного розвитку дітей, хворих на целіакію	9
Гавриленко Ю.В. Клініко-лабораторна ефективність застосування препарату Кардонат при комплексному лікуванні рекурентного тонзиліту в дітей	14
Снісарь В.І., Єгоров С.В., Павлиш О.С. Періопераційна інфузійна терапія у дітей молодшого віку з ургентною абдомінальною патологією	19
Карулina Ю.В. Порушення моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей з вегетативною дисфункцією	27

На допомогу педіатру

Абатуров О.Є., Токарева Н.М. Місцеве лікування фарингіту в дітей	34
Хайтович М.В. Ортостатична інтолерантність у дітей: сучасні підходи до патогенетичної терапії ...	41
Белоусова О.Ю., Казарян Л.В. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати?	47
Никитюк С.О., Галич М.М., Галіаш Н.Б., Борис З.Я., Яцюк М.Й. Проблема діагностики набутих гемолітичних анемій у дитячому віці	53
Шадрін О.Г., Ковальчук А.А. Шляхи оптимізації лікування ацетонемічного синдрому в дітей	61
Квашніна Л.В. Лікування головного болю напруження в дітей: плюси та мінуси існуючих методів	67

Неонатологія

Соколова К.Ю. Час початку лікувальної гіпотермії та перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених	73
--	----

Contents

Clinical Pediatrics

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk, D.I. Kolesnik, I.S. Sokolnyk Indicators of physical development of children with celiac disease	9
Yu.V. Havrylenko Clinical and laboratory efficacy of Cardonat in comprehensive treatment of recurrent tonsillitis in children	14
V.I. Snisar, S.V. Egorov, O.S. Pavlish Perioperative fluid maintenance in young children with urgent abdominal pathology	19
Yu.V. Karulina Violations of the motor function of the upper digestive tract in children with vegetative dysfunction	27

To Help the Pediatrician

A.E. Abaturov, N.M. Tokarieva Local treatment of pharyngitis in children	34
M.V. Khaytovich Orthostatic intolerance in children: modern approaches to pathogenetic therapy	41
O.Yu. Belousova, L.V. Kazaryan Functional gastrointestinal disorders in infants: to treat, observe or correct?	47
S.O. Nykytyuk, M.M. Galych, N.B. Haliyash, Z.Ya. Borys, M.Y. Yatsiuk Problem of the diagnosis of acquired hemolytic anemia in childhood	53
O.H. Shadrin, A.A. Kovalchuk Ways to optimize the treatment of acetonemic syndrome in children	61
L.V. Kvashnina The treatment of tension headache in children: the advantages and disadvantages of the current methods	67

Neonatology

K.Yu. Sokolova The time of initiation of therapeutic hypothermia and the course of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns	73
--	----

КАРДОНАТ

енергія¹ для швидкого одужання²
та захисту від ускладнень^{2,3}



Енергія для клітин організму¹



Захист від ускладнень³



Пришвидшення одужання²



1. Під словом «енергія» мається на увазі утворення у циклі Кребса аденозинтрифосфату (АТФ) – молекули, що є безпосереднім та універсальним джерелом енергії для реалізації біохімічних реакцій в усіх клітинах людського організму, у тому числі в імунітах.

2. І.О. Мітюряєва-Корнілюк. Імуномодулюючі властивості L-карнітину – інноваційне медикаментозне супроводження терапії інфекційного процесу. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології, липень/вересень 2018, том 12, № 3, с. 76-81.

3. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Кардонат. Під словом «ускладнення» маються на увазі метаболічні кардіопатії, ацетонемічні синдроми різного генезу, астенічний синдром.

Характеристика лікарського засобу (ЛЗ). Фармакотерапевтична група: вітаміни у комбінації з різними речовинами. **Склад:** кобамамід (дифенкоксид, кофермент B12), кокарбоксілаза (хлорид) (кофермент B1), піридоксал-5-фосфат (кофермент B6), карнітину хлорид, лізину гідрохлорид та допоміжні речовини. **Лікарська форма:** капсули.

Лікувальні властивості ЛЗ: Кардонат є комбінованим препаратом, дія якого зумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до його складу.

Показання. У дорослих та дітей: фізичне та розумове перенапруження, у тому числі у спортсменів, зниження працездатності, астенічний синдром, вегетосудинна дистонія, у період реконвалесценції після перенесених соматичних та інфекційних хвороб, а також оперативних втручань, ацетонемічні синдроми різного генезу.

Побічні дії ЛЗ: зазвичай добре переноситься, але зрідка, як правило, при індивідуальній підвищеній чутливості можуть відзначатися алергічні реакції, включаючи різний висип на шкірі, свербіж шкіри, кропив'янку, ангіоневротичний набряк та інші.*

*Інформація подана в скороченому вигляді. Повний обсяг інформації про ЛЗ міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Кардонат. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Виробник та заявник ЛЗ Кардонат: СІП ТОВ «Сперко Україна», 21027, Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25, тел./факс (0432) 52 30 49. РП МОЗ України: UA/6386/01/01 від 27.04.2017.

**Кардонат - Фаворит Успішних Людей - 2018 в категорії «Комплекс вітамінів групи В з амінокислотами».

©2020 СІП ТОВ «Сперко Україна». Всі права захищені.

K09.2019UA

Вік	Діти від 1 до 5 років	Діти від 5 до 15 років	Діти від 15 років і дорослі
Дозування	1 капсула на добу	1 капсула 2 рази на добу	1-2 капсули 3 рази на добу



Дітям від 1 до 5 років

вміст капсули потрібно розчинити в 50-100 мл фруктового соку або води*

FRISO VOM – это SUPER COMFORT[†] для пищеварения малыша

♥ Доказанная эффективность при трех проблемах*:
колики, запоры, срыгивания

♥ КОЛИКИ –
эффективность
до 85 %

♥ ЗАПОРЫ –
эффективность
до 100 %

♥ СРЫГИВАНИЯ –
эффективность
до 100 %

♥ Сочетание с грудным молоком или с любой стандартной смесью

♥ Безопасно с рождения и при длительном использовании



Важное замечание

Лучшим питанием для ребенка является грудное молоко! Всемирная организация здравоохранения** рекомендует кормить малыша исключительно грудным молоком в первые 6 месяцев жизни и поддерживать грудное вскармливание в дальнейшем до двух лет и более вместе с получением продуктов прикорма. Необходимо информировать беременных женщин и рожениц о преимуществах грудного вскармливания, способах повышения и поддержания лактации, обратить их внимание на то, что при подготовке к грудному вскармливанию, а также в период грудного вскармливания маме необходимо употреблять здоровую и сбалансированную пищу. Следует предупредить мам о том, что необоснованный переход на частичное или полное питание из бутылочки, необоснованное введение продуктов прикорма и питья может негативно повлиять на грудное вскармливание, так как обратный переход к кормлению малыша грудью будет затруднен. Прежде чем принимать решение об использовании заменителей грудного молока, если женщина испытывает трудности с грудным вскармливанием, необходимо проконсультироваться с врачом и информировать маму о социальных и финансовых последствиях такого решения: если ребенок полностью находится на искусственном вскармливании, то в неделю для его кормления потребуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Следует тщательно соблюдать инструкции по использованию, приготовлению, хранению смеси или других дополнительных продуктов и напитков, поскольку неправильное или ненужное их применение может вызвать заболевание ребенка. **См. «Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока», Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1981 г. Информация только для медицинских работников. Товар сертифицирован.

[†] Суперкомфорт.

Friso VOM 1 – молочная смесь для детей с 0 до 6 месяцев.

Friso VOM 2 – молочная смесь для детей с 6 до 12 месяцев.

Перед применением необходима консультация специалиста.

Только для работников сферы здравоохранения.

* Вопросы детской диетологии. 2011; 6: 53-56.

Огляд літератури

Абатуров О.Є., Борисова Т.П., Нікуліна А.О. Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції у дітей	81
Буднік Т.В. Актуальні питання інфекції сечової системи у дітей раннього віку	88
Абатуров А.Е. Медикаментозное управление диспергированием биопленки за счет регуляции активности бактериального циклического дигуанозинмонофосфата (часть 1).....	99
Вимоги до оформлення статей	107
Медична книга	109

Review of Literature

A.E. Abaturon, T.P. Borisova, A.A. Nikulina Drug therapy of autonomic dysfunction in children	81
T.V. Budnik Topical issues of urinary tract infection in infants	88
A.E. Abaturon Drug control of biofilm dispersion due to regulation of the activity of bacterial cyclic guanosine monophosphate (part 1).....	99
Guidelines for submitting articles	107
Medical Book	109

II Міжнародний симпозіум з тромбозу і гемостазу 26-28 БЕРЕЗНЯ 2020р., ОДЕСА

ПРО ЗАХІД

Симпозіум буде присвячений галузі клінічної і фундаментальної медицини, що стрімко розвивається, — гемостазіології.

Всі інновації кардіології, серцево-судинної хірургії, реаніматології, акушерства та інших напрямків так чи інакше пов'язані зі згортанням крові.

Тому симпозіум привертає увагу практикуючих лікарів і дає можливість не тільки отримати нові знання, а й обмінятися думками з колегами, поспілкуватися з усесвітньо відомими спікерами, розібратися в складних питаннях гемостазіології і розповісти про власний досвід.

ДЛЯ КОГО

Симпозіум буде актуальним для широкого кола медичних фахівців різних напрямків і рівня професійної підготовки:

- Клінічних гемостазіологів
- Анестезіологів-реаніматологів
- Акушерів-гінекологів
- Гематологів
- Терапевтів
- Неонатологів
- Нейрохірургів
- Неврологів
- Кардіологів
- Кардіохірургів
- Трансфузіологів
- Фармацевтів
- Лаборантів

до 20 балів
за системою БПР

СПІКЕРИ



Charles-Marc Samama
Paris, France



Sibylle Kietaibl
Vienna, Austria



Jean-Francois Schved
Paris, France



Катерина Амосова
Київ, Україна



Борис Тодуров
Київ, Україна



Іван Тютрин
Томськ, РФ



Олег Тарабрін
Одеса, Україна



Володимир Удуг
Томськ, РФ



РЕЄСТРАЦІЯ ВЖЕ ПОЧАЛАСЬ!
EARLY BIRD RATES
ДІЮТЬ ДО 1 БЕРЕЗНЯ

З приводу організаційних питань
звертайтеся за телефоном:
+38 063 742 3719, Олександр



Показники фізичного розвитку дітей, хворих на целіакію

Резюме. Актуальність. З огляду на клінічний поліморфізм целіакії захворювання нерідко протягом кількох років залишається недиагностованим, що призводить до розвитку серйозних змін нутритивного статусу та затримки росту. **Мета дослідження:** оцінити фізичний розвиток дітей і підлітків на підставі комплексного аналізу антропометричних показників у періоді клінічної маніфестації целіакії. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати обстеження 59 дітей і підлітків віком від 6 місяців до 18 років із верифікованим діагнозом «целіакія». Антропометричні виміри проводились вранці за загальноприйнятими методиками та оцінювались за регіональними стандартами. Розраховувалося відхилення показника довжини тіла відносно віку (SDS довжини тіла), маси тіла щодо довжини тіла (SDS маси тіла). Статистична обробка включала підрахунок середнього арифметичного значення кожного з показників (M), середнього квадратичного відхилення (σ) та середньої помилки середньоарифметичної (m), вірогідності відмінностей середніх величин за t -критерієм Стьюдента ($p < 0,05$). **Результати.** Показники фізичного розвитку дітей із целіакією суттєво різнилися залежно від віку верифікації діагнозу та тривалості латентного періоду захворювання. У структурі клінічних проявів у хворих у гострому періоді целіакії на першому місці знаходиться затримка фізичного розвитку — 84,7 % осіб. У 76,3 % дітей зареєстровано дефіцит маси тіла: I ступеня — у 71,1 %, II ступеня — у 22,2 % і III ступеня — у 6,7 % випадків. Затримка росту встановлена у 52,5 % дітей: соматогенний нанізм виявлений у 10,1 % хворих, а низькорослість — у 42,3 % дітей. Оцінка стадії атрофії відповідно до класифікації Marsh-Oberhuber показала, що у дітей із більш вираженою формою дефіциту маси тіла діагностовано тип Marsh 3C, тоді як при незначному відставанні показників маси тіла діагностовано типи Marsh 3A та Marsh 3B. **Висновки.** Антропометричні показники пацієнтів із целіакією знаходяться в оберненій залежності від тривалості латентного періоду і віку діагностики захворювання. У дітей раннього віку дефіцит маси тіла переважає над затримкою росту, тоді як у старших дітей відзначається уповільнення темпів росту з формуванням низькорослості і соматогенного нанізму.

Ключові слова: діти; целіакія; фізичний розвиток

Вступ

Проблема целіакії заслуговує на особливу увагу перш за все тому, що частота захворюваності повсюдно дуже висока (1 % населення всієї земної кулі) [1]. Підходи і методи ранньої діагностики, вторинної профілактики та лікування хворих з цією патологією в Україні поки далекі від досконалості. Найбільш вживане визначення целіакії (глютенової ентеропатії) базується на твердженні, що це хронічне автоімунне захворювання, що вражає травний канал генетично схильних (HLA — DQ2, HLA — DQ8) осіб, які мають неперено-

симість основного білка злаків (глютену) [2]. Целіакія викликає хронічне запалення слизової оболонки тонкої кишки, що призводить до її атрофії, мальабсорбції і, як наслідок, виникнення різноманітної клінічної симптоматики з можливістю повного відновлення архітекτονіки органа у відповідь на припинення контакту з глютенном [3]. Клінічні прояви целіакії досить поліморфні, а захворювання трапляється в різних формах — класичній, атипичній і латентній [4]. Типова (класична) форма розвивається в будь-якому віці, маніфестує тяжкою діареєю з поліфекалією, стеато-

реєю, анемією, синдромом мальабсорбції з порушенням обміну речовин, властивим синдрому порушеного всмоктування II–III ступеня тяжкості. Типова форма становить 10–30 % усіх випадків целиакії [5]. Атипова форма (найбільш часта) характеризується переважанням у клінічній картині захворювання позакишкових проявів (наприклад, геморагічного синдрому, анемій, ендокринних порушень) без клінічних проявів ураження шлунково-кишкового тракту або при слабкій їх вираженості; виявляється в осіб із асоційованою патологією, у групах ризику [6, 7]. Латентна форма діагностується випадково, перебігає субклінічно та становить 5–10 % усіх випадків захворювання. Ця форма характеризується відсутністю клінічних проявів захворювання при підвищених титрах специфічних для целиакії антитіл в осіб із відповідною генетичною схильністю [8]. З огляду на такий клінічний поліморфізм захворювання нерідко протягом кількох років залишається недіагностованим, приводячи до розвитку серйозних змін нутритивного статусу, гормонально-метаболічної перебудови, затримки росту, формування недостатності харчування і дефіцитних станів [9–13].

На сьогодні в літературі дуже суперечливі дані щодо закономірностей змін показників фізичного розвитку, частоти і структури дефіциту маси тіла у дітей, хворих на різні форми целиакії [14–19]. Зокрема, недостатньо висвітлені дані про взаємозв'язок між статтю, віком введення глютену, сезоном народження, тривалістю симптомів захворювання й антропометричними показниками у дітей і підлітків із целиацією [20–25].

Мета дослідження: оцінити фізичний розвиток дітей і підлітків на підставі комплексного аналізу антропометричних показників у періоді клінічної маніфестації целиакії.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати обстеження 59 дітей і підлітків віком від 6 місяців до 18 років (середній вік — $5,70 \pm 0,29$ року) із верифікованим діагнозом «целиакія». Методи діагностики целиакії включали три послідовних етапи [26]. На першому етапі проводили серологічні тести [27, 28], що включають визначення в сироватці крові імуноферментним аналізом антигліадинових антитіл (АТА) IgA та IgG (норма 0–12 U/ml), антитіл до тканинної трансглютамінпептидази (анти-ТТГ) IgA та IgG (норма < 10 U/ml) наборами фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія) та Euroimmune (Німеччина), антитіл до ендомізію (АЕМ) IgA та IgG (норма до 1 : 2,5) наборами фірми IMMSO Diagnostics (США). Другий етап включав проведення ендоскопічного дослідження дванадцятипалої і тонкої кишки зі взяттям біопсії слизової оболонки дванадцятипалої кишки та/або тонкої кишки з наступним гістологічним дослідженням за Marsh з модифікаціями Oberhuber [29].

Антропометричні виміри проводились вранці. Дітей до 3 років зважували на спеціальних чашкових терезах з максимально допустимим навантаженням до 20 кг. Точність терезів до 10 г. Зріст дітей на першому році життя вимірювали за допомогою горизонтального зростоміра з точністю $\pm 0,5$ см.

Визначення маси тіла у старших дітей проводилось на стандартній медичній вазі, збалансованість якої перевірялась на початку та в кінці обстеження. Одержана маса тіла з точністю до 100 грамів округлювалась до найближчих 0,5 кг. Зріст вимірювався стандартним медичним стадіометром. Усі виміри проводились без взуття у тонких бавовняних шкарпетках. Діти були одягнені в спортивну форму, середня вага якої після зважування віднімалась від одержаного результату. Дитина стояла струнко, торкаючись трьома точками вертикальної планки, п'ятки разом, плечі розслаблені. Вимірювання проводилось при затримці дихання на глибокому вдиху, що сприяє максимальному випрямленню. Голова знаходилась у позиції «погляд вдаль» — розріз очей на рівні з верхнім краєм вух. Волосся на голові прибиралося так, щоб горизонтальна планка торкалась шкіри. Вимірювальна планка вільно опускалась на голову. Одержаний результат округлювався до найближчих 0,5 см. Одержані дані антропометричного вимірювання дітей оцінювались за регіональними стандартами. Розраховувалося відхилення показника довжини тіла відносно віку (SDS довжини тіла), маси тіла щодо довжини тіла (SDS маси тіла). При оцінці довжини тіла показники в межах $\pm 1,0$ SDS вважались варіантом норми, від $-1,0$ до $-2,0$ SDS — затримкою росту, а відставання в рості на $2,0$ SDS і більше позначали терміном «соматогенний нанізм». Дефіцит маси тіла розраховувався у відсотках від належної маси: при I ступені — 10–20 %, при II ступені — 20–30 %, при III ступені — понад 30 %.

Статистична обробка включала підрахунок середнього арифметичного значення кожного з показників (M), середнього квадратичного відхилення (σ). Оцінка вірогідності результатів передбачала визначення середньої помилки середньоарифметичної (m), вірогідності відмінностей середніх величин за t-критерієм Стьюдента. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма «Біостат». Відмінності між групами пацієнтів вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У віковому аспекті поширеність целиакії була такою: віком від 0 до 4 років — 0,3 на 1000 дітей, від 5 до 9 років — 0,5 на 1000 дітей, від 10 до 14 років — 0,8 на 1000 дітей, від 15 до 18 років — 0,3 на 1000 дітей. Рівне число хворих з типовою та атиповою формами захворювання, на відміну від даних літератури, і максимальна частота у дітей підліткового віку свідчать про відсутність настороженості педіатрів щодо даного захворювання в групах ризику.

Маніфестація захворювання у більшості хворих відзначалася на першому році життя — у 35 (59,3 %) випадках, у 13 (22 %) пацієнтів — віком від 1 до 3 років життя і лише в 11 (18,6 %) дітей — після 3 років життя. Середній вік появи скарг у дітей із целиацією наведений на рис. 1.

Закономірно, що у дітей із типовою формою захворювання він становив $1,1 \pm 0,1$ року, а з атиповою — $8,4 \pm 0,9$ року ($p < 0,001$). Відповідно, і вік верифікації діагнозу у них кардинально різниться. При типовій

формі він становить $2,4 \pm 0,3$ року, а при атипівій — $10,1 \pm 1,2$ року ($p < 0,001$).

Враховуючи дані літератури щодо превалювання позакишкових симптомів у пацієнтів, хворих на целиацію [9, 10], нами проведена оцінка фізичного розвитку (табл. 1).

Аналіз антропометричних показників демонструє, що діти раннього віку в першу чергу втрачають масу тіла на тлі незначної затримки росту, майже у половини хворих показники довжини тіла знаходяться в межах середніх величин. У дошкільнят стає помітним уповільнення темпів швидкості росту з паралельним поглибленням дефіциту маси тіла, при цьому діагностується максимальний дефіцит маси тіла. А у пацієнтів шкільного віку превалює затримка росту, що досягає ступеня соматогенного нанізму, на тлі якої показники маси тіла щодо довжини тіла стабілізуються.

Показники фізичного розвитку дітей із целиацією суттєво різнилися залежно від віку верифікації діа-

гнозу та тривалості латентного періоду захворювання (табл. 2). У структурі клінічних проявів у хворих в гострому періоді целиації на першому місці знаходиться затримка фізичного розвитку — 84,7 % осіб. При цьому у 76,3 % дітей зареєстровано дефіцит маси тіла, з яких дефіцит маси тіла I ступеня — у 71,1 %, дефіцит маси тіла II ступеня — у 22,2 % і дефіцит маси тіла III ступеня — у 6,7 % випадків. Затримка росту встановлена у 52,5 % дітей: соматогенний нанізм виявлений у 10,1 % хворих, а низькорослість — у 42,3 % дітей.

Встановлено залежність показників фізичного розвитку пацієнтів із целиацією від глибини гістологічних змін слизової оболонки тонкого кишечника. Так, оцінка стадії атрофії відповідно до класифікації Marsh-Oberhuber показала, що у дітей із більш вираженою формою дефіциту маси тіла діагностовано тип Marsh 3C, тоді як при незначному відставанні показників маси тіла діагностовано типи Marsh 3A та Marsh 3B.

Патогенез невисокого зросту, асоційованого з целиацією, досі незрозумілий. Морфологічні зміни в слизовій оболонці тонкої кишки, які характеризуються атрофією ворсинок і гіперплазією крипт із втратою більшої частини високодиференційованих ентероцитів, що мають максимальну абсорбційну здатність, закономірно призводять до порушення всмоктування більшості макро- і мікронутрієнтів, що є причиною відставання дитини в масі та рості від здорових дітей. Безглютенова дієта зазвичай призводить до швидкого прискорення росту і нормалізації функції гіпофіза. Крім залучення осі гормон росту/інсуліноподібний фактор росту-1, недавно була запропонована роль гре-

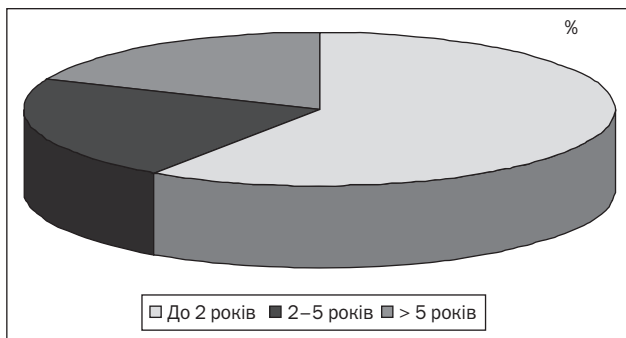


Рисунок 1. Тривалість латентного періоду в дітей із целиацією

Таблиця 1. Показники фізичного розвитку дітей із целиацією, $M \pm m$

Вік	N	Хлопчики		Дівчатка	
		Маса тіла, кг	Зріст, см	Маса тіла, кг	Зріст, см
6 міс. — 2 роки	11	$8,1 \pm 1,1$	$78,1 \pm 2,1$	$7,9 \pm 1,2$	$77,1 \pm 2,1$
2–4 роки	9	$13,9 \pm 1,9$	$88,9 \pm 1,5$	$13,7 \pm 1,4$	$87,5 \pm 1,2$
5–7 років	12	$21,9 \pm 3,1$	$116,4 \pm 2,1$	$20,8 \pm 2,9$	$114,8 \pm 2,1$
8–11 років	10	$28,8 \pm 3,0$	$140,4 \pm 2,2$	$26,9 \pm 2,7$	$138,4 \pm 1,7$
12–14 років	13	$46,5 \pm 2,8$	$152,6 \pm 2,7$	$44,5 \pm 1,8$	$149,6 \pm 2,7$
15–18 років	4	$59,9 \pm 1,6$	$164,5 \pm 3,6$	$62,9 \pm 1,5$	$160,9 \pm 3,2$

Таблиця 2. Антропометричні показники дітей із целиацією залежно від тривалості латентного періоду

Антропометричний показник	Тривалість латентного періоду					
	До 2 років (n = 39)		2–5 років (n = 12)		Більше 5 років (n = 8)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зріст, SDS						
Від +1,0 до –1,0	20	51,2	5	41,6	3	37,5
Від –1,0 до –2,0	10	25,6	4	33,3	2	25,0
Від –2,0 до –3,0	9	23,1	3	25,0	3	37,5
Маса тіла, SDS						
Від +1,0 до –1,0	18	46,1	3	25,0	2	25,0
Від –1,0 до –2,0	13	33,3	4	33,3	2	25,0
Від –2,0 до –3,0	5	12,8	2	16,6	3	37,5
Від –3,0 і більше	3	7,7	3	25,0	1	12,5

Порушення темпів фізичного розвитку, які проявляються в періоді клінічної маніфестації типової целиакиї дефіцитом маси тіла, а у випадках пізньої діагностики — і затримкою росту, що досягає у значної кількості хворих соматогенного нанізму, можна вважати патогномонічною клінічною ознакою захворювання. Токсична дія злакової клейковини не обмежується розвитком патології кишечника, а впливає й на фізичний розвиток та значно погіршує якість життя дитини та його родини [30]. Тому дуже важливо вчасно виявляти глютеніндуковані захворювання серед дитячого населення та регулярно проводити оцінку фізичного розвитку.

Висновки

Антропометричні показники пацієнтів із целиакиєю знаходяться в оберненій залежності від тривалості латентного періоду і віку діагностики захворювання. У дітей раннього віку дефіцит маси тіла переважає над затримкою росту, тоді як у старших дітей відзначається уповільнення темпів росту з формуванням низькорослості і соматогенного нанізму.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Gidrewicz D., Potter K., Trevenen C.L., Lyon M., Butzner J.D. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am. J. Gastroenterol.* 2015 May. 110(5). 760-7. doi: 10.1038/ajg.2015.87.
2. Husby S., Murray J.A., Katzka D.A. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019 Mar. 156(4). 885-889. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
3. Meis M., Adamiak T. Pediatric Celiac Disease — A Review. *SD Med.* 2018 Dec. 71(12). 559-564. PMID: 30835989.
4. Green P.H., Jabri B. Celiac disease. *Lancet.* 2003. 362. 383-391. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14027-5.
5. Ermarth A., Bryce M., Woodward S., Stoddard G., Book L., Jensen M.K. Identification of Pediatric Patients With Celiac Disease Based on Serology and a Classification and Regression Tree Analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Mar. 15(3). 396-402. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.035.
6. Semwal P., Gupta R.K., Sharma R., Garg K. Comparison of Endoscopic and Histological Findings between Typical and Atypical Celiac Disease in Children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2018 Apr. 21(2). 86-92. doi: 10.5223/pghn.2018.21.2.86.
7. Majsiak E., Cichoż-Lach H., Gubska O., Cukrowska B. Celiac disease — disease of children and adults: symptoms, disease complications, risk groups and comorbidities. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2018 Jan 23. 44(259). 31-35. PMID: 29374421.
8. Popp A., Mäki M. Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease-Celiac Trait. *Nutrients.* 2019 Feb 1. 11(2). E320. doi: 10.3390/nu11020320.
9. Бельмер С.В., Семенова Е.В., Сметанина Н.С. Гематологические проявления целиакии. Целиакия у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 261-274.
10. Frühauf P., Nabil El-Lababidi N., Szitányi P. Celiac disease in children and adolescents. *Cas. Lek. Cesk. Summer.* 2018. 157(3). 117-121. PMID: 30441940.
11. Saeed A., Assiri A., Assiri H., Ullah A., Rashid M. Celiac disease in Saudi children. Evaluation of clinical features and diagnosis. *Saudi Med. J.* 2017 Sep. 38(9). 895-899. doi: 10.15537/smj.2017.9.20808.
12. Oliveira G.N., Mohan R., Faghemi A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre. *Arq. Gastroenterol.* 2018 Jan-Mar. 55(1). 86-93. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-17.
13. Reilly N.R., Hammer M.L., Ludvigsson J.F., Green P.H. Frequency and Predictors of Successful Transition of Care for Young Adults With Childhood Celiac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020 Feb. 70(2). 190-194. doi: 10.1097/MPG.0000000000002568.
14. Singh P., Sharma P.K., Agnihotri A., Jyotsna V.P., Das P., Gupta S.D., Makharia G.K., Khadgawat R. Coeliac disease in patients with short stature: A tertiary care centre experience. *Natl. Med. J. India.* 2015 Jul-Aug. 28(4). 176-80. PMID: 27132724.
15. Pooni P.A., Chhina R.S., Jaina B.K., Singh D., Gautam A. Clinical and anthropometric profile of children with celiac disease in Punjab (North India). *J. Trop. Pediatr.* 2006 Feb. 52(1). 30-3. doi: 10.1093/tropej/fmi054.
16. Saadah O.I. Short children with impaired growth hormone secretion. Do they have celiac disease? *Saudi Med. J.* 2020 Jan. 41(1). 68-72. doi: 10.15537/smj.2020.1.24785.
17. Meazza C., Pagani S., Laarej K., Cantoni F., Civallo P., Boncimino A., Bozzola M. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009 Jun. 6(4). 457-63. PMID: 19550380.
18. Troncone R., Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. 51(3). S137-S138. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f1dd66.
19. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Cattassi C. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019. 17. 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
20. Nenna R., Mosca A., Mennini M., Papa R.E., Petrarca L., Mercurio R. et al. Coeliac disease screening among a large cohort of overweight/obese children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015 Mar. 60(3). 405-7. doi: 10.1097/MPG.0000000000000656.
21. Guandalini S., Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr.* 2014. 168. 272-278. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858.
22. Nenna R., Tiberti C., Petrarca L., Lucantoni F., Mennini M., Luparia R.P. et al. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013. 56. 416-421. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182b7f64.
23. Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Стоян М.В., Кулешова О.К., Кашников В.С. Частота и структура форм недостаточности питания у детей с целиакией. Вопросы детской диетологии. 2012. 10(2). 71-71.
24. Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Стоян М.В., Кулешова О.К., Кашников В.С., Герасименко Е.С. и др. Антропометрические показатели детей в периоде клинической манифестации целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. 1. 55-59.
25. Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Герасименко Е.С., Бобрышев Д.В., Кузнецова И.В., Дикова С.П. и др. Современные взгляды на патогенез целиакии: взаимосвязь пищевых и гормонально-метаболических нарушений. Вестник молодого ученого. 2013. 3-4. 25-31.
26. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I., Kurppa K., Meunier M.L., Ribes-Koninckx C. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Celiac Disease 2020. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. 10. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
27. Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V., Salemme M., Heilig G., Lillevang S.T. et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017 Oct. 153(4). 924-935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
28. Popp A., Kivelä L., Fuchs V., Kurppa K. Diagnosing Celiac Disease: Towards Wide-Scale Screening and Serology-Based Criteria? *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. 2916024. doi: 10.1155/2019/2916024.
29. Marsh M.N., Johnson M.W., Rostami K. Rebutting Oberhuber Again. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2015. 8. 303-305. PMID: 26468353.
30. Abreu Paiva L.M., Gandolfi L., Pratesi R., Harumi Uenishi R., Puppini Zandonadi R., Nakano E.Y., Pratesi C.B. Measuring Quality of Life in Parents or Caregivers of Children and Adolescents with Celiac Disease: Development and Content Validation of the Questionnaire. *Nutrients.* 2019 Sep 27. 11(10). E2302. doi: 10.3390/nu11020302.

Отримано/Received 13.01.2020

Рецензовано/Revised 17.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2020 ■

Information about authors

T. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; ORCID ID: 0000-0001-7615-3466.

N. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: 0000-0003-3961-7529.

D. Kolesnik, student of medical faculty 1, State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

I. Sokolnyk, student of medical faculty 1, State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Сорокман Т.В., Попелюк Н.А., Колесник Д.И., Сокольник И.С.

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

Показатели физического развития детей с целиакией

Резюме. Актуальность. Учитывая клинический полиморфизм целиакии, заболевание нередко в течение нескольких лет остается недиагностированным, что приводит к развитию серьезных изменений нутритивного статуса и задержки роста. **Цель исследования:** оценить физическое развитие детей и подростков на основании комплексного анализа антропометрических показателей в периоде клинической манифестации целиакии. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования 59 детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с верифицированным диагнозом «целиакия». Антропометрические измерения проводились утром по общепринятым методикам. Данные антропометрических измерений детей оценивались по региональным стандартам. Рассчитывалось отклонение показателя длины тела относительно возраста (SDS длины тела), массы тела относительно длины тела (SDS массы тела). Статистическая обработка включала подсчет среднего арифметического значения каждого из показателей (M), среднего квадратичного отклонения (σ), средней ошибки среднеарифметической (m), достоверности различий средних величин по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$). **Результаты.** Показатели физического развития детей с целиакией существенно от-

личались в зависимости от возраста верификации диагноза и продолжительности латентного периода заболевания. В структуре клинических проявлений у больных в остром периоде целиакии на первом месте находится задержка физического развития — 84,7 % человек. При этом в 76,3 % детей зарегистрирован дефицит массы тела: I степени — у 71,1%, II степени — у 22,2% и III степени — у 6,7 % случаев. Задержка роста установлена у 52,35 % детей: соматогенный нанизм обнаружен у 10,1 % больных, а низкорослость — у 42,3 % детей. Оценка стадии атрофии в соответствии с классификацией Marsh-Oberhuber показала, что у детей с более выраженной формой дефицита массы тела диагностирован тип Marsh 3C, тогда как при незначительном отставании показателей массы тела диагностированы типы Marsh 3A и Marsh 3B. **Выводы.** Антропометрические показатели пациентов с целиакией находятся в обратной зависимости от длительности латентного периода и возраста диагностики заболевания. У детей раннего возраста дефицит массы тела преобладает над задержкой роста, тогда как у старших детей отмечается замедление темпов роста с формированием низкорослости и соматогенного нанизма.

Ключевые слова: дети; целиакия; физическое развитие

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk, D.I. Kolesnik, I.S. Sokolnyk
SHEI "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Indicators of physical development of children with celiac disease

Abstract. Background. Given the clinical polymorphism of celiac disease, it is often undiagnosed for several years that causes the development of serious changes in nutritional status, hormonal and metabolic restructuring, growth retardation, malnutrition and deficiency. The purpose of the study is to evaluate the physical development of children and adolescents based on a comprehensive analysis of the anthropometric parameters during the clinical manifestation of celiac disease. **Materials and methods.** The results of a survey of 59 children and adolescents aged 6 months to 18 years with a verified diagnosis of celiac disease were analysed. Anthropometric measurements were carried out in the morning by conventional methods. The data obtained from anthropometric measurements of children were estimated by regional standards. The deviation of the body length index relative to age (SDS body length), body weight relative to body length (SDS body weight) was calculated. Statistical processing included the calculation of the arithmetic mean of each of the indicators (M), the standard deviation (σ), mean error of the arithmetic mean (m), the probability of differences of the mean values by the Student t-test, $p < 0.05$. **Results.** Indicators of physical development of children with celiac disease varied significantly depending on the

age of diagnosis verification and the duration of the latent period of the disease. In the structure of clinical manifestations in the patients in the acute period of celiac disease, the delay of physical development is in the first place — 84.7 % of people. In this case, 76.3 % of children have a reported body mass deficit, of which grade I body mass deficit is in 71.1 %, grade II body weight deficit is in 22.2 %, and grade III body weight deficit is in 6.7 % of cases. Growth retardation was found in 52.5 % of children: somatogenic dwarfism was detected in 10.1 % of patients and low growth in 42.3 % of children. Assessment of the atrophy stage according to the Marsh-Oberhuber classification showed that the children with a more severe form of body weight deficit were diagnosed with Marsh 3C type, whereas with a slight lag in body mass indicators, the types of Marsh 3A and Marsh 3B were diagnosed. **Conclusions.** Anthropometric parameters of patients with celiac disease are inversely dependent on the duration of the latent period and the age of the disease diagnosis. In young children, body weight deficit outweighs growth retardation, whereas older children experience a slowdown in growth with the formation of stunting and somatogenic dwarfism.

Keywords: children; celiac disease; physical development

УДК 616.322-002.2-053.2-076/.078-085.272

Гавриленко Ю.В.

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

Клініко-лабораторна ефективність застосування препарату Кардонат при комплексному лікуванні рекурентного тонзиліту в дітей

Резюме. Актуальність. У роботі проведена клініко-лабораторна оцінка ефективності використання препарату Кардонат при комплексному лікуванні дітей із рекурентним тонзилітом (РТ) і динамічному спостереженні за хворими протягом 6 міс. **Матеріали та методи.** За тактикою лікування пацієнти були розподілені на дві групи: основну ($n = 20$), у якій діти крім стандартної терапії отримували Кардонат протягом 30 днів, і контрольну ($n = 20$), у якій діти одержували тільки стандартне лікування. **Результати.** Вивчення клінічної ефективності запропонованої схеми продемонструвало вірогідну перевагу запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в дітей із РТ. У дітей основної групи частота загострень РТ після проведеного лікування протягом 6 міс. зменшувалася в 3 рази порівняно з пацієнтами контрольної групи, а кількість курсів лікування — у 5 разів ($p < 0,05$). **Висновки.** Застосування розробленого методу консервативного лікування з використанням Кардонату в лікувально-профілактичних схемах ведення дітей із РТ сприяло формуванню пролонгованого оздоровчого ефекту зі зниженням частоти загострень РТ.

Ключові слова: рекурентний тонзиліт; піднебінні мигдалики; діти; Кардонат

Вступ

Рекурентний (хронічний) тонзиліт (РТ) — це одне з найпоширеніших захворювань лімфаденоїдного глоткового кільця, що часто зустрічається в практиці дитячих отоларингологів, педіатрів і сімейних лікарів. В обґрунтуванні актуальності наукових робіт, присвячених проблемі РТ, протягом останніх десятиліть завжди переважало визнання значної поширеності цього захворювання (від 20 % у загальній популяції до 43 % — у групі дітей, які часто хворіють), а також загрози можливих ранніх ускладнень при несвоєчасному консервативному лікуванні [1, 2].

Виникненню РТ у дитячому віці сприяють порушення біологічних процесів у піднебінних мигдаликах (ПМ), де є сприятливі анатомо-топографічні передумови: глибокі, вузькі й густо розгалужені лакун, щілоподібні ходи, які густо пронизують всю товщу ПМ, що ускладнює дренаж із глибоких відділів лакун, а також рубцеві зміни після запальних процесів крово-

носних і лімфатичних судин, реактивність фолікулів, стан рецепторного апарату [3].

Вікові анатомо-фізіологічні особливості будови, накопичення слизу з подальшим розвитком колоній мікроорганізмів у просвітах лакун ПМ сприяють місцевій і загальній сенсibiliзації організму. Так ПМ стають місцем перманентної сенсibiliзації уповільненого типу, частіше до антигенів стрептококів і стафілококів. За рахунок пошкодження епітеліального шару створюються сприятливі умови для проникнення бактерій у кровотік з утворенням спайок, що в подальшому ускладнює фізіологічне очищення лакун [4, 5].

Зміни в ПМ при РТ відображають імунореактивний стан, а тривала бактеріальна інфекція лімфаденоїдного глоткового кільця в цілому і ПМ зокрема є постійно діючим джерелом токсичного впливу, що порушує ендекологію організму [6, 7].

Наукові докази, отримані в результаті численних досліджень активної участі ПМ у реакціях системного

й місцевого імунітету, обґрунтовують безумовний пріоритет терапевтичних методів лікування над оперативними й пошук нових, більш ефективних можливостей консервативної терапії в дітей із РТ.

Одним з поширених методів комплексного консервативного лікування РТ серед отоларингологів є промивання лакун ПМ розчинами антисептиків, що поєднується з фізіотерапевтичними процедурами. Однак з огляду на те, що РТ є інфекційно-алергічним захворюванням, велике значення має використання засобів, які сприяють підвищенню природної резистентності організму й імунотерапії.

Саме такі властивості має препарат Кардонат: за рахунок компонентів, включених до його складу (коферменти вітамінів В₁, В₆, В₁₂, L-карнітин і лізин), він чинить безпосередній вплив на метаболічні процеси (білковий, ліпідний і вуглеводний обмін) на тканинному й клітинному рівні, а також стимулює клітинний імунітет [8].

Метою даного клінічного дослідження було вивчення клініко-лабораторної ефективності використання препарату Кардонат (Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна») у комплексному лікуванні дітей із РТ.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: відкрите порівняльне післяреєстраційне клінічне дослідження з оцінки можливостей оптимізації комплексного лікування РТ за допомогою лікарського препарату Кардонат.

Протягом 2019 року під клінічним спостереженням знаходилось 40 дітей із РТ, які перебували на амбулаторному лікуванні в лор-відділенні дитячої клінічної лікарні № 1 м. Києва, що є базою кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Хлопчиків було 21, дівчаток — 19, віковий діапазон становив від 5 до 12 років, середній вік дітей — $7,2 \pm 0,3$ року. Усі пацієнти шляхом рандомізації були розподілені на 2 групи.

В основній групі (n = 20) хворим призначали стандартну терапію і препарат Кардонат.

Пацієнти групи порівняння (n = 20) отримували загальноприйнятну стандартну терапію без Кардонату.

Препарат Кардонат призначався згідно з інструкцією для медичного застосування: внутрішньо по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 30 днів.

Критеріями включення в дослідження були:

- встановлений отоларингологом діагноз РТ;
- вік хворих від 5 до 12 років;
- частота загострень РТ — 3–5 разів на рік;

— надана батьками/законними представниками дитини інформована згода на участь у дослідженні й виконання його вимог.

Критеріями виключення з дослідження були обтяжений алергологічний анамнез, інфекційні захворювання, прийом антибактеріальних препаратів.

Хворим дітям обох клінічних груп були проведені загальноклінічні обстеження згідно з локальними протоколами, а також бактеріологічне дослідження

мазків з ПМ на мікрофлору і її чутливість до антибіотиків.

Ефективність терапії встановлювали за зміною показника сумарного балу загальних і окремих симптомів, типових для РТ. Загальні симптоми (зміна температури тіла, зниження апетиту, втомлюваність) оцінювалися за 4-бальною шкалою з підрахунком сумарного балу. Ступінь вираженості симптомів (наявність казеозного детриту або рідкого гною в лакунах, валикоподібне потовщення й застійна гіперемія країв піднебінних дужок, спайки, розрихлення або склерозування поверхні ПМ, рубцеві зміни паратонзиллярної клітковини, регіонарний лімфаденіт) оцінювали за 5-бальною шкалою і проводили розрахунок середнього балу.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження була проведена із застосуванням методу кутового перетворення за Фішером і непараметричного U-критерію Вілкоксона.

Результати та обговорення

Загальний стан пацієнтів обох груп, які були залучені до клінічного дослідження, переважно відповідав середньому ступеню тяжкості. Перед початком лікування діти скаржилися на періодичні болі в горлі при ковтанні й у стані спокою, мерзлякуватість, слабкість, відчуття стороннього предмета в горлі. Клінічними ознаками загострення РТ у дітей були гіперемія і набряклість передніх піднебінних дужок, гіперемія ПМ, наявність гнійних (казеозних) пробок або рідкого гною в лакунах ПМ, збільшення й помірна болючість защеплених лімфовузлів, субфебрилітет. Дані показники були оцінені в динаміці лікування в дітей обох груп спостереження.

За результатами проведеного курсу комплексного лікування була виявлена суттєва різниця щодо тривалості скарг у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, і тих, які додатково отримували Кардонат. У пацієнтів основної групи, як видно з даних табл. 1, вірогідно швидше регресували такі клінічні симптоми: біль у горлі в спокої і при ковтанні, відчуття стороннього предмета в горлі ($p < 0,05$). При застосуванні стандартної базисної терапії суб'єктивні скарги залишалися майже в половині хворих дітей до 6–7-го дня лікування.

Пацієнти обох клінічних груп проходили динамічне спостереження з інтервалами 90 і 180 днів з метою фіксації в них частоти загострень РТ після проведеного курсу консервативного лікування. Вихідна частота загострень у хворих двох груп була однаковою (понад 4–5 разів за рік), і стільки ж разів дільничний педіатр призначав їм протизапальну місцеву терапію. Після проведеного курсу лікування до наступного візиту пацієнти протягом 6 міс. вели щоденник обліку загострень РТ, дані якого були враховані при повторному огляді (табл. 2).

Як видно з отриманих даних, у дітей основної групи частота загострень РТ протягом 6 міс. зменшувалася в 3 рази порівняно з пацієнтами контрольної групи, а кількість курсів лікування — у 5 разів ($p < 0,05$), також в основній групі була виявлена тенденція до скорочення тривалості загострень РТ ($p > 0,05$).

Отримані результати бактеріологічного дослідження ПМ у хворих основної й контрольної груп відображені в табл. 5.

Як видно з отриманих даних, вірогідної різниці за частотою виявлення бактерій і грибів у обох групах спостереження не відмічалось ($p > 0,05$).

Застосування комплексного лікування з включенням препарату Кардонат у хворих основної групи сприяло суттєвому покращанню мікробіоценозу ПМ, причому це стосувалося не лише бактерій *Staphylococcus aureus*, але й грибів роду *Candida*. Проте за результатами проведеного спостереження протягом 180 днів у пацієнтів групи порівняння не відбувалося суттєвих змін у мікробіоценозі ПМ, за винятком вірогідного зростання частоти виявлення грибів роду *Candida* ($p < 0,05$) (табл. 6).

Висновки

1. Вивчення клініко-лабораторної ефективності використання препарату Кардонат у комплексному лікуванні дітей із РТ показало вірогідну перевагу даного лікувально-профілактичного комплексу.

2. Використання запропонованої схеми імунореабілітації в дітей, хворих на РТ, сприяло зменшенню частоти загострень РТ протягом 6 міс. у 3 рази й потреби в повторних курсах лікування — у 5 разів, а також супроводжувалося зменшенням частоти колонізації ПМ патогенними бактеріями.

3. Застосування препарату Кардонат у складі комплексної терапії — перспективний спосіб лікування РТ у дітей, що сприяє формуванню пролонгованого оздоровчого ефекту, який проявляється в зниженні частоти епізодів захворювання, скороченні тривалості гострої фази (або загострення), що дозволяє також прискорити одужання дітей та уникнути ранніх рецидивів.

4. Упровадження даної методики в практичну діяльність лікарів сприятиме оптимізації схем лікувально-профілактичної допомоги дітям із рецидивуючими захворюваннями лімфаденоїдного глоткового кільця з розширенням органозберігаючих методів консервативної терапії хвороб лор-органів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Таблиця 4. Динаміка місцевих ознак РТ у дітей груп спостереження, бали

Період, дні	Казеозний детрит/гній у лакунах ПМ		Валикоподібне потовщення/гіперемія дужок		Розрихлення поверхні ПМ		Спайки з піднебінними дужками		Регіонарний лімфаденіт	
	о	п	о	п	о	п	о	п	о	п
До лікування	2,9 ± 0,4	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1
90 ± 5	0,8 ± 0,1**,+	1,5 ± 0,3**	1,6 ± 0,1**	2,8 ± 0,3**	1,8 ± 0,1**,+	3,8 ± 0,3	1,9 ± 0,2*	2,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1**,+	1,7 ± 0,2
180 ± 5	0,1 ± 0,2**,+	1,2 ± 0,3**	1,1 ± 0,1**,+	2,6 ± 0,3*	0,9 ± 0,2**	1,9 ± 0,2**	1,5 ± 0,2**,+	2,1 ± 0,3*+	0,5 ± 0,1**,+	1,1 ± 0,2*

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (порівняння по вертикалі з даними до лікування); + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$ (порівняння по горизонталі з контрольною групою).

Таблиця 5. Мікробіоценоз ПМ у дітей груп спостереження до лікування, %

Мікрофлора	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 20)
<i>Staphylococcus aureus</i>	60	65
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25	20
<i>Streptococcus viridans</i>	40	45
<i>Candida</i>	35	30

Таблиця 6. Мікробіоценоз ПМ у дітей груп спостереження через 180 днів, %

Мікрофлора	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 20)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15*. **	40
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5*. **	10
<i>Streptococcus viridans</i>	15	35
<i>Candida</i>	10*. **	35

Примітки: * — вірогідність різниці порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); ** — вірогідність різниці порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Duarte V.M., McGrath C.L., Shapiro N.L., Bhattacharya N. Healthcare costs of acute and chronic tonsillar conditions in the pediatric population in the United States. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015. Jun. 79(6). P. 921-925.
2. Abazi B., Shaqiri B., Ajvazi H., Lutaj P. Clinical Impact of Chronic Tonsillitis on Weight and Height Parameters. *Med. Arch.* 2015. Oct. 69(5). P. 323-326.
3. Лайко А.А., Косаковский А.Л., Заболотна Д.Д. та ін. Дитяча оториноларингологія. Київ: Логос, 2013. 575 с.
4. Гавриленко Ю.В., Лайко А.А., Головня О.М. Мікробіоценоз піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу з наявністю хронічного тонзиліту. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2014. № 5. С. 49-54.
5. Лайко А.А., Гавриленко Ю.В., Волгина И.Е. Функциональное состояние небных миндалин у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. *SciencRise.* 2016. Т. 1. № 1/3(18). С. 71-76.
6. Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А., Заболотна Д.Д., Рельская О.Г. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Киев, 2013. 108 с.
7. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2015. Oct, 35(4). P. 277-284.
8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс. *Медицинский совет.* 2016. 10. 104-110.

Отримано/Received 13.01.2020

Рецензовано/Revised 21.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2020 ■

Information about author

Yurii Havrylenko, MD, PhD, Department of pediatric otorhinolaryngology, audiology and phoniatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: yesyur69@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1688-7449>

Гавриленко Ю.В.

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

Клинико-лабораторная эффективность применения препарата Кардонат при комплексном лечении рекуррентного тонзиллита у детей

Резюме. Актуальность. В работе проведена клинико-лабораторная оценка эффективности использования препарата Кардонат при комплексном лечении детей с рекуррентным тонзиллитом (РТ) и динамическом наблюдении за больными в течение 6 мес. **Материалы и методы.** По тактике лечения пациенты были разделены на две группы: основную (n = 20), в которой дети помимо стандартной терапии получали Кардонат в течение 30 дней, и контрольную (n = 20), в которой дети получали только стандартное лечение. **Результаты.** Изучение клинической эффективности предложенной схемы показало достоверное преимущество предложенного лечебно-

профилактического комплекса у детей с РТ. У детей основной группы частота обострений РТ после проведенного лечения в течение 6 мес. уменьшалась в 3 раза по сравнению с пациентами контрольной группы, а количество курсов лечения — в 5 раз (p < 0,05). **Выводы.** Применение разработанного метода консервативного лечения с использованием Кардоната в лечебно-профилактических схемах ведения детей с РТ способствовало формированию пролонгированного оздоровительного эффекта со снижением частоты обострений РТ.

Ключевые слова: рекуррентный тонзиллит; небные миндалины; дети; Кардонат

Yu.V. Havrylenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Clinical and laboratory efficacy of Cardonat in comprehensive treatment of recurrent tonsillitis in children

Abstract. Background. The article presents clinical and laboratory evaluation of Cardonat effectiveness in the comprehensive treatment of children with recurrent tonsillitis and dynamic monitoring of patients for 6 months. **Materials and methods.** According to treatment tactics, patients were divided into two groups: the main one (n = 20), in which children received Cardonat for 30 days in addition to standard therapy, and the control one (n = 20), in which persons received only standard treatment. **Results.** The study of the clinical effectiveness of the proposed scheme showed a significant advantage of the proposed therapeutic and preventive measures in children with recurrent tonsillitis. In patients of the

main group, the frequency of exacerbations of recurrent tonsillitis after 6-month treatment decreased by 3 times compared to the children in the comparison group, and the number of treatment courses — by 5 times (p < 0.05). **Conclusions.** The use of the developed method of conservative treatment using Cardonat in therapeutic and preventive regimens for treating children with recurrent tonsillitis contributed to the formation of a prolonged healing effect with a decrease in the incidence of exacerbations of recurrent tonsillitis.

Keywords: recurrent tonsillitis; palatine tonsils; children; Cardonat

Періопераційна інфузійна терапія у дітей молодшого віку з ургентною абдомінальною патологією

Резюме. Безпечна інфузійна терапія у дітей вимагає глибокого розуміння основних принципів, що ґрунтуються на особливостях водно-електролітного обміну та кислотно-основного стану у дитячому віці. Вміст води й електролітів в організмі дитини підтримується в дуже вузьких межах, тому необхідно розуміти потенційні фізіологічні ефекти порушень балансу води та розчинених в ній речовин, тому що ці зміни завжди супроводжують періопераційний період. Періопераційна інфузійна терапія має прямий вплив на клінічний результат лікування, у зв'язку з чим її призначення повинно відповідати потребам хворого. Ціллю інфузійної терапії у хворих дітей у періопераційному періоді є підтримка ефективного циркулюючого об'єму та недопущення, де тільки можливо, інтерстиціального перевантаження рідиною. Крім знань фізіології і патофізіології водно-електролітного обміну в дитячому віці, для адекватної інфузійної терапії необхідно розуміння фармакології інфузійних препаратів, їх дозування, техніки застосування, порушення яких може негативно позначитися на прогнозі захворювання. Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення змін гемодинамічних показників, водно-електролітного, кислотно-лужного обмінів при застосуванні різних інфузійних розчинів в періопераційному періоді. Робота виконана на основі аналізу лікування 55 пацієнтів молодшого віку з ургентною абдомінальною патологією, яких залежно від виду проведення періопераційної інфузійної терапії було розподілено на 3 групи: 1-ша група — діти, у яких як інфузійну терапію в періопераційному періоді використовували гіпотонічні глюкозо-сольові розчини; 2-га група — діти, у яких використовували розчин Рінгера лактат; 3-тя група — діти, у яких використовували збалансований електролітний розчин Рінгера малат. Дослідження показало, що у дітей з ургентною абдомінальною патологією відмічається зневоднення організму та абсолютна гіповолемія, яка позіричується розвитком гіпоосмолярного стану, а для швидкої нормалізації гемодинамічних показників, водно-електролітного обміну, кислотно-основного стану та водних секторів організму оптимальною інфузійною рідиною має бути збалансований сольовий розчин з додаванням аспартату та малату.

Ключові слова: інфузійна терапія; періопераційний період; гіпонатріємія; дитяча анестезіологія

Вступ

Внутрішньовенне введення інфузійних розчинів залишається найпоширенішим терапевтичним втручанням у дітей із різною патологією [1]. Періопераційна інфузійна терапія має прямий вплив на клінічний результат лікування, у зв'язку з чим її призначення повинно відповідати потребам хворого. Ціллю інфузійної терапії у хворих дітей у періопераційному періоді є підтримка ефективного циркулюючого об'єму та недопущення, де тільки можливо, інтерстиціального перевантаження рідиною [2, 3]. Серед різноманіття завдань інфузійної терапії основними є адекватна гідратація

тканин, запобігання електролітному дисбалансу і підтримка нормоглікемії [4]. Для цього застосовуються інфузійні розчини з фізіологічним вмістом електролітів, призначені для заміщення втрати внутрішньосудинної рідини і запобігання гіповолемії, стабілізації гемодинаміки і життєво важливих функцій організму. Безпечна інфузійна терапія у дітей вимагає глибокого розуміння основних принципів, що ґрунтуються на особливостях водно-електролітного обміну та кислотно-основного стану у дитячому віці, щоб уникнути несприятливих наслідків [3, 12]. Вміст води та електролітів в організмі підтримується в дуже вузьких межах, тому необхід-

но розуміти потенційні фізіологічні ефекти порушень балансу води та розчинених в ній речовин, тому що ці зміни завжди супроводжують періопераційний період у дітей [5].

При застосуванні в інфузійній терапії переважають різні сольові розчини. На сьогодні більшість анестезіологів воліють використовувати 0,9% розчин натрію хлориду для поповнення дефіциту рідини [6]. Останніми роками підхід до періопераційної інфузійної терапії у дітей зазнав змін. Протягом багатьох років у дітей для періопераційної інфузійної терапії використовувався гіпотонічний електролітний розчин з додаванням 5% глюкози, але нерідко його використання призводило до тяжкої гіпонатріємії і гіперглікемії [7, 8].

У своїй статті Holliday та Segar [10] запропонували норму та склад інфузійних рідин для госпіталізованих дітей. Описані принципи досі вважаються фундаментальними у дитячій практиці. Клініцисти покладаються на зазначені формули та концепції, однак використання традиційних гіпотонічних рідин, які запропонували автори, може спричинити такі ускладнення, як гіперглікемія та гіпонатріємія. Існують серйозні суперечки дослідників щодо вибору гіпотонічної чи ізотонічної рідин у періопераційному періоді у дітей [10, 11].

При виборі інфузії потрібно враховувати час періопераційного голодування та проводити підтримку та/або корекцію водно-електролітного балансу. У European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children 2011 було зазначено, що інфузійна рідина, що використовується як базова інфузія у дітей, повинна наближуватися за своєю осмолярністю та концентрацією натрію до фізіологічних значень у плазмі крові та мати у складі аніони, що метаболізуються (ацетат, малат або лактат) [13].

Таким чином, досі не вирішено питання базового інфузійного розчину для використання в періопераційному періоді у дітей. На сьогодні лікарі багатьох спеціальностей, які стикаються з необхідністю проведення інфузійної терапії, при виборі інфузійного препарату опираються на власні суб'єктивні переконання. На жаль, єдиного консенсусу поміж різних академічних шкіл поки що не має.

Мета дослідження: вивчення змін гемодинамічних показників, водно-електролітного, кислотно-лужного обмінів при застосуванні різних інфузійних розчинів в періопераційному періоді у дітей з ургентною абдомінальною патологією.

Матеріали та методи

Робота виконана на основі аналізу лікування 55 пацієнтів молодшого віку (6–12 років), які надійшли на лікування до відділення інтенсивної терапії КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР з діагнозом «гострий апендицит, поширений перитоніт». Серед обстежених було 32 дитини чоловічої та 23 жіночої статі. У всіх пацієнтів в обсязі діагностики проводилися: визначення скарг, збір анамнезу захворювання, результати перкусії та аускультативного живота, оцінювання даних огляду та обсягу дошпитальної допомоги.

Залежно від виду проведення періопераційної інфузійної терапії усіх хворих було розподілено на 3 групи: 1-ша група (21 дитина) — це діти, у яких як інфузійну терапію в періопераційному періоді використовували гіпотонічні глюкозо-сольові розчини; 2-га група (16 дітей) — це діти, у яких як періопераційну інфузійну терапію використовували розчин Рінгера лактат; 3-тя група (18 дітей) — це діти, у яких як періопераційну інфузійну терапію використовували збалансований електролітний розчин Рінгера малат.

Усім дітям досліджуваних груп проводили однакову інтенсивну терапію, за винятком вибору інфузійного середовища, що являє собою предмет дослідження.

Використовувалась стандартна схема лікування ускладненого апендициту, яка рекомендована наказом МОЗ України. Об'єм інфузійної терапії відповідає сучасним європейським рекомендаціям (Perioperative intravenous fluid therapy in children 2016). У передопераційному періоді протягом перших двох годин вводили інфузійні розчини зі швидкістю 10–20 мл/кг/год, упродовж хірургічного втручання швидкість інфузії становила 10 мл/кг/год. Середня тривалість передопераційного періоду становила $3,80 \pm 0,32$ години, тривалість операційного періоду — $1,20 \pm 0,14$ години. У дослідженні використовувалися три види інфузійних розчинів: глюкозо-сольовий, Рінгера лактат і Рінгера малат.

Глюкозо-сольовий розчин вміщує від 50 до 100 мг/мл глюкози, що відповідає молярній концентрації 33,3–66,6 ммоль/л із додаванням іонів Na^+ , K^+ . Вміст іонів формується згідно з рекомендаціями Holliday та Segar (1957) залежно від віку хворого.

Рінгера лактат — сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів. Іонний склад на 1 л препарату: Na^+ — 131 ммоль, K^+ — 5,0 ммоль, Ca^{2+} — 2,0 ммоль, Cl^- — 112 ммоль, лактат — 28 ммоль. Теоретична осмолярність розчину становить 276 мОсм/л, що нижче осмолярності плазми. Лактат, який входить до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що слабо змінює реакцію крові у лужний бік.

Рінгера малат — ізотонічний розчин електролітів, у якому концентрації електролітів відповідають їх плазмовим концентраціям. Він застосовується для корекції втрат позаклітинної рідини (тобто втрати води та електролітів у пропорційній кількості). Аніонний склад препарату являє собою збалансовану комбінацію ацетатів і малатів, що запобігає виникненню метаболічного ацидозу. Концентрація електролітів у розчині: натрій — 145 ммоль/л; калій — 4 ммоль/л; магній — 1 ммоль/л; кальцій — 2,5 ммоль/л; хлориди — 127 ммоль/л; ацетати — 24 ммоль/л; малати — 5 ммоль/л. Теоретична осмолярність — 309 мОсм/л.

З метою визначення особливостей первинного стану пацієнтів з ургентною абдомінальною патологією велику увагу ми приділили вивченню серцево-судинної системи, водно-електролітного та кислотно-лужного стану. Серед лабораторних методів дослідження ми використовували загальний аналіз крові, біохімічні дослідження на вміст електролітів крові, глюкози, лактату. Крім того, враховувався рівень сечовини для

виключення транслокаційної (компенсаторної) гіпонатріємії. Вивчення складу водних секторів у всіх обстежених пацієнтів проводилось з допомогою багатофункціонального біоімпедансного аналізатора AP-01 «Діамант» в режимі аналізу імпедансного складу тіла.

Дослідження проводилося в два етапи. Перший етап починався відразу після надходження пацієнтів до палати інтенсивної терапії і був спрямований на визначення особливостей соматичного статусу дітей та наявності супутньої патології. Другий етап обстеження було виконано після проведення хірургічного лікування. Його завданням було визначення впливу інфузійної терапії на показники центрального гомеостазу та водно-електролітного стану дітей.

При створенні первинної бази даних використовувався редактор електронних таблиць MS Excel 2010. Статистична обробка окремих результатів виконана з використанням пакетів прикладних програм Statistica v.10.

Результати та обговорення

При аналізі функціонального стану дітей молодшого шкільного віку з ургентною абдомінальною патологією відмічалась наявність гемоконцентрації, що супроводжувалась підвищенням від норми рівнів гематокриту на 16,6 % ($p < 0,001$), еритроцитів — на 10,9 % ($p < 0,003$), гемоглобіну — на 5,3 % ($p = 0,003$). Зневоднення організму відповідало другому ступеню за рівнем дефіциту загальної рідини організму та зневодненню третього ступеня за показниками позаклітинного і внутрішньосудинного об'ємів рідини. Зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) призводило до порушень гемодинаміки у вигляді тахікардії та

централізації кровообігу (частота серцевих скорочень підвищувалася на 30,6 % понад норму ($p < 0,001$); загальний периферичний опір судин (ЗПОС) перевищував норму на 69,35 % ($p < 0,001$)). Проте артеріальна гіпотензія не розвивалася, компенсація досягалась підвищеною роботою серця та спазмом периферичних судин (довірчий інтервал — $3,72 \pm 2,21$ л/хв/м²; хвилинний об'єм крові (ХОК) — $3,60 \pm 0,98$ л/хв; ЗПОС — $2887,19 \pm 489,03$ дин $\times$ с $\times$ см²). Паралельно спостерігався метаболічний ацидоз із респіраторною компенсацією (зниження рН венозної крові на 1,5 % ($p = 0,032$); зниження рівня PCO₂ на 9,05 % ($p < 0,001$)). Катаболічний синдром підтверджується наявністю значної кетонурії, розлад транспорту кисню до клітин призводив до перевищення рівня лактату на 47,5 % ($p < 0,001$). Мав місце гіпоосмолярний стан (рівень натрію був знижений на 7,4 % ($p < 0,001$); осмолярність крові менша за норму на 3,8 % ($p = 0,03$)). Олігурія (темпл діурезу був знижений до $1,01 \pm 0,47$ мл/кг/год) носила екстрауренальний характер. Вірогідної різниці на цьому етапі між групами не виявлено.

Дослідження електролітного обміну показало, що вихідний рівень натрію у групах був зниженим, проте всередині груп вірогідно вищий рівень спостерігався у I групі ($p < 0,05$). Корегування рівня натрію в післяопераційному періоді відбулося у дітей, які отримували збалансований сольовий розчин, а у дітей, які отримували розчин на основі глюкози, гіпонатріємія збільшилась на 3,2 % від початкового рівня ($p < 0,05$). Після оперативного втручання в групах II та III відмічена вірогідна гіперхлоремія ($p < 0,05$), а ось у I групі відмінностей від норми не спостерігалось (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показників електролітного обміну в порівнюваних групах

Показник	Норма	При надходженні	Після операції
K ⁺ , ммоль/л, I група	$4,2 \pm 0,4$	$4,09 \pm 0,61$	$3,84 \pm 0,56^{*, **}$
K ⁺ , ммоль/л, II група	$4,2 \pm 0,4$	$4,15 \pm 0,56$	$4,69 \pm 0,31^{*, \#}$
K ⁺ , ммоль/л, III група	$4,2 \pm 0,4$	$4,18 \pm 0,52$	$3,99 \pm 0,35^{*, **}$
Na ⁺ , ммоль/л, I група	$141,5 \pm 7,2$	$138,32 \pm 4,70$	$136,81 \pm 5,17^{*, \#}$
Na ⁺ , ммоль/л, II група	$141,5 \pm 7,2$	$135,75 \pm 4,34^{\#, '}$	$136,31 \pm 2,15^{\#}$
Na ⁺ , ммоль/л, III група	$141,5 \pm 7,2$	$135,11 \pm 4,10'$	$140,58 \pm 3,27^{*, '}, **$
Cl ⁻ , ммоль/л, I група	$102,0 \pm 2,2$	$102,10 \pm 5,04$	$103,26 \pm 5,95$
Cl ⁻ , ммоль/л, II група	$102,0 \pm 2,2$	$101,44 \pm 5,21$	$104,69 \pm 5,22^{*, \#, '}$
Cl ⁻ , ммоль/л, III група	$102,0 \pm 2,2$	$102,05 \pm 6,81$	$106,89 \pm 6,94^{*, \#, '}$

Примітки: * — $p < 0,05$ щодо вихідного рівня за *t*-критерієм Стьюдента; # — $p < 0,05$ щодо норми за *t*-критерієм Стьюдента; ' — $p < 0,05$ щодо аналогічного етапу у хворих I групи за *t*-критерієм Стьюдента; ** — $p < 0,05$ щодо аналогічного етапу у хворих II групи за *t*-критерієм Стьюдента.

Досліджуючи осмолярність плазми, ми відзначили, що в усіх групах спостереження зберігався великий позитивний зв'язок її із рівнем натрію. Динамічні зміни цього показника доже схожі з коливаннями рівня натрію. Швидке корегування рівня натрію приводило до нормалізації показника осмолярності у III групі. Щодо дітей I групи, то у них спостерігалось прогресування гіпоосмолярного стану ($p < 0,05$) в післяопераційному періоді.

При дослідженні кислотно-лужного та газового складу крові (рис. 1) ми виявили, що кислотно-лужний стан стабілізувався в післяопераційному періоді у III групі та вірогідно відрізнявся від інших досліджуваних груп ($p < 0,05$). Такі зміни насамперед зумовлені наявністю у розчинах аніонів, що метаболізуються (лактату, малату, ацетату).

Аналіз вуглеводного обміну (табл. 2) показав відсутність порушень рівня глюкози крові при надходженні до стаціонару в усіх групах, проте спостерігалась гіперглікемія у післяопераційному періоді в I групі ($p < 0,001$; $p = 0,002$). Кетонурія, що спостерігалась при надходженні, зберігалась й після операції. Рівень

лактату при надходженні перевищував норму на 46 % ($p < 0,001$) у всіх групах та залишався підвищеним після операції, проте у ІІІ групі відбулося вірогідне його зниження порівняно з вихідним рівнем.

При аналізі розподілу рідини по водних секторах організму (рис. 2–4) було встановлено, що при надходженні загальний уміст води в організмі в усіх групах був вірогідно знижений у середньому на 6,1–7,1 % ($p < 0,05$). У ранньому післяопераційному періоді відмінностей від норми та поміж групами не зафіксовано. При аналізі динаміки показників позаклітинної рідини в післяопераційному періоді показники всіх груп не відрізнялись від норми, проте у групі I об'єм був вірогідно вищим на 5,8 % від II групи ($p = 0,072$). Щодо внутрішньосудинного об'єму, то при надходженні дітей його дефіцит становив 6,2–7,18 %, що вказувало на вихідну гіповолемію. У III групі вона була компенсована — у післяопераційному періоді. До того ж показники внутрішньосудинного об'єму I та II групи на другому етапі дослідження були вірогідно нижчі, ніж у III групі ($p < 0,05$). Таким чином, при використанні

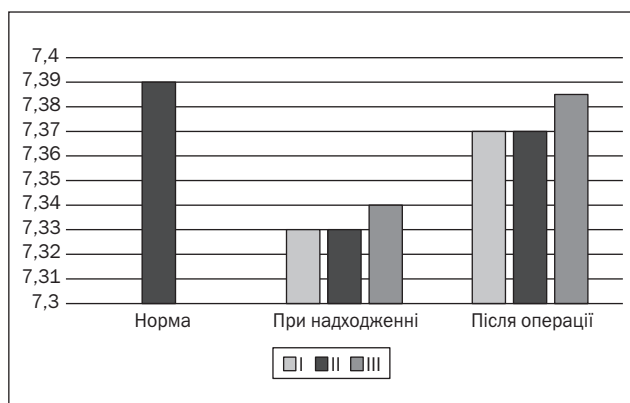


Рисунок 1. Динаміка рН венозної крові в порівнюваних групах

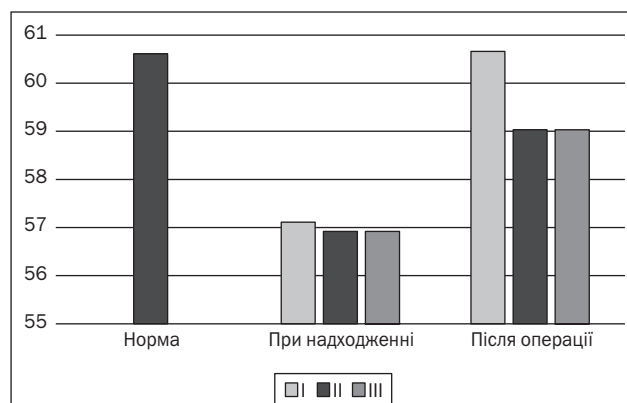


Рисунок 2. Динаміка загальної води організму обстежених дітей

Таблиця 2. Динаміка показників функції вуглеводного обміну в порівнюваних групах

Показник	Норма	При надходженні	Після операції
Глюкоза, ммоль/л, I група	4,8 ± 0,4	5,30 ± 1,08	6,12 ± 1,17*, #
Глюкоза, ммоль/л, II група	4,8 ± 0,4	4,75 ± 0,61	4,66 ± 0,53
Глюкоза, ммоль/л, III група	4,8 ± 0,4	4,76 ± 0,61	4,76 ± 0,53
Кетонурія, I група	0,0 ± 0,1	2,71 ± 1,35#	1,57 ± 1,08*, #
Кетонурія, II група	0,0 ± 0,1	3,00 ± 0,88#	1,53 ± 0,90*, #
Кетонурія, III група	0,0 ± 0,1	3,00 ± 0,88#	1,53 ± 0,90*, #
Лактат, ммоль/л, I група	1,47 ± 0,20	2,15 ± 0,19#	2,17 ± 0,18#
Лактат, ммоль/л, II група	1,47 ± 0,20	2,34 ± 0,31#	2,29 ± 0,24#
Лактат, ммоль/л, III група	1,47 ± 0,20	2,24 ± 0,27#	1,89 ± 0,35*, #

Примітки: * — $p < 0,05$ щодо вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # — $p < 0,05$ щодо норми за t-критерієм Стьюдента.

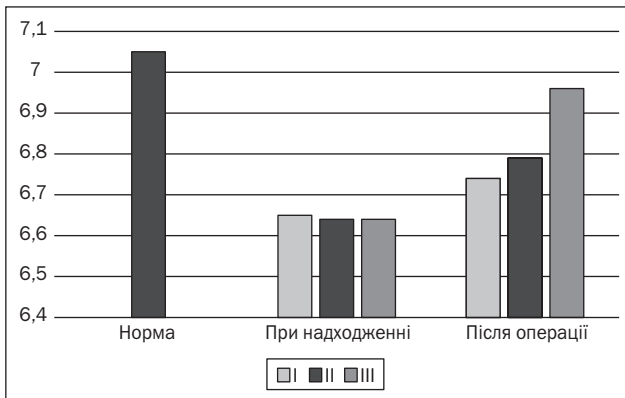


Рисунок 3. Динаміка внутрішньосудинної води в обстежених дітей

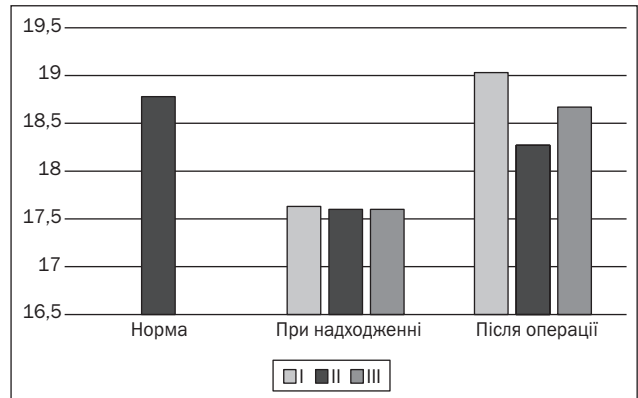


Рисунок 4. Динаміка позаклітинної води в обстежених дітей

«класичної» схеми інфузійної терапії загальний об'єм рідини достатньо швидко збільшувався, але за рахунок перерозподілу у позаклітинний та внутрішньоклітинний простір із зберіганням відносного зниження ОЦК.

Висновки

У хворих дітей з ургентною абдомінальною патологією відмічається зневоднення організму та абсолютна гіповолемія, яка погіршується розвитком гіпоосмолярного стану. Напруження компенсаторних функцій організму досягається підвищеною роботою серця та спазмом периферичних судин.

Використання гіпотонічного глюкозо-сольового розчину в періопераційному періоді призводить до збільшення гіпонатріємії та прогресування гіпоосмолярного стану в післяопераційному періоді. Загальний об'єм рідини збільшується, але за рахунок перерозподілу у позаклітинний та внутрішньоклітинний простір із зберіганням відносної гіповолемії.

Оптимальною інфузійною рідиною у дітей молодшого віку з ургентною абдомінальною патологією в періопераційному періоді виявляється збалансований сольовий розчин з додаванням аспартату та малату, використання якого призводить до швидкої нормалізації гемодинамічних показників, водно-електролітного обміну, кислотно-основного стану та водних секторів організму.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Fuchs J., Adams S.T., Byerley J. Current Issues in Intravenous Fluid Use in Hospitalized Children. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2017. Vol. 12(4). P. 284-289. doi: 10.2174/1574887112666170816145122.

2. Taniguchi Y. Parenteral fluid therapy in the pediatric surgical patient. *Masui.* 2013. Vol. 62(9). P. 1069-79.

3. Khan M.F., Siddiqui K.M., Asghar M.A. Fluid choice during perioperative care in children: A survey of present-day proposing practice by anesthesiologists in a tertiary care hospital. *Saudi J. Anaesth.* 2018. Vol. 12(1). P. 42-45. doi: 10.4103/sja.SJA_258_17.

4. Steurer M.A., Berger T.M. Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthesist.* 2011. Vol. 60(1). P. 10-22. doi: 10.1007/s00101-010-1824-5.

5. Fuchs J., Adams S.T., Byerley J. Current Issues in Intravenous Fluid Use in Hospitalized Children. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2017. Vol. 12(4). P. 284-289. doi: 10.2174/1574887112666170816145122.

6. Alves J.T., Troster E.J., Oliveira C.A. Isotonic saline solution as maintenance intravenous fluid therapy to prevent acquired hyponatremia in hospitalized children. *J. Pediatr. (Rio J.).* 2011. Vol. 87(6). P. 478-86. doi: 10.2223/JPED.2133.

7. Fernández A.R., Ariza M.A., Casielles J.L. et al. Postoperative hyponatremia in pediatric patients. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2009. Vol. 56(8). P. 507-10.

8. Easley D., Tillman E. Hospital-acquired hyponatremia in pediatric patients: a review of the literature. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 18(2). P. 105-11. doi: 10.5863/1551-6776-18.2.105.

9. Rius Peris J.M., Rivas-Juesas C., Marañón Pérez A.I. et al. Use of hypotonic fluids in the prescription of maintenance intravenous fluid therapy. *An. Pediatr. (Barc.).* 2019. Vol. 91(3). P. 158-165. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.10.016.

10. Holliday M.A., Segar W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957. Vol. 19(5). P. 823-32.

11. Way C., Dhamrait R., Wade A., Walker I. et al. Perioperative fluid therapy in children: a survey of current prescribing practice. *Br. J. Anaesth.* 2006. Vol. 97(3). P. 371-9.

12. Bailey A.G., McNaull P.P., Jooste E. et al. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth. Analg.* 2010. Vol. 110(2). P. 375-90. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b6b3b5.

13. Stimpelmann R., Becke K., Crean P., Jöhr M. et al. European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 28(9). P. 637-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283446bb8.

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2020

Information about authors

V.I. Snisar, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

S.V. Egorov, MD, Assistant at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

O.S. Pavlish, Assistant at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Снисарь В.И., Егоров С.В., Павлыш А.С.

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

Периоперационная инфузионная терапия у детей младшего возраста с ургентной абдоминальной патологией

Резюме. Безопасная инфузионная терапия у детей требует глубокого понимания основных принципов, основанных на особенностях водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния в детском возрасте. Содержание воды и электролитов в организме ребенка поддерживается в очень узких пределах, поэтому необходимо понимать потенциальные физиологические эффекты нарушений баланса воды и растворенных в ней веществ, так как эти изменения всегда сопровождают периоперационный период. Периоперационная инфузионная терапия имеет прямое влияние на клинический результат лечения, в связи с чем ее назначение должно соответствовать потребностям больного. Целью инфузионной терапии у больных детей в периоперационном периоде является поддержка эффективного циркулирующего объема и недопущение, где только возможно, интерстициальной перегрузки жидкостью. Кроме знаний физиологии и патофизиологии водно-электролитного обмена в детском возрасте, для адекватной инфузионной терапии необходимо понимание фармакологии инфузионных препаратов, их дозировки, техники применения, нарушение которых может негативно сказаться на прогнозе заболевания. Именно поэтому целью нашего исследования стало изучение изменений гемодина-

мических показателей, водно-электролитного, кислотно-щелочного обменов при применении различных инфузионных растворов в периоперационном периоде. Работа выполнена на основе анализа лечения 55 пациентов младшего возраста с ургентной абдоминальной патологией, которые в зависимости от вида проведения периоперационной инфузионной терапии были разделены на 3 группы: 1-я группа — дети, у которых в качестве инфузионной терапии в периоперационном периоде использовали гипотонические глюкозо-солевые растворы; 2-я группа — дети, у которых использовали раствор Рингера лактат; 3-я группа — дети, у которых использовали сбалансированный электролитный раствор Рингера малат. Исследование показало, что у детей с острой ургентной абдоминальной патологией отмечается обезвоживание организма и абсолютная гиповolemия, которая ухудшается развитием гипосмолярного состояния, а для быстрой нормализации гемодинамических показателей, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного состояния и водных секторов организма оптимальной инфузионной средой должен быть сбалансированный солевой раствор с добавлением аспартата и малата.

Ключевые слова: инфузионная терапия; периоперационный период; гипонатриемия; детская анестезиология

V.I. Snisar, S.V. Egorov, O.S. Pavlish

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Perioperative fluid maintenance in young children with urgent abdominal pathology

Abstract. Safe fluid therapy in children requires deep knowledge of main principles, which are based on water-electrolyte metabolism and acid-base balance in childhood. Water and electrolyte content in children's body is supported within very narrow limits, that is why it is very important to understand the potential physical effects of imbalances in water and substances dissolved in it because these changes always occur in the perioperative period. Perioperative fluid therapy directly impacts the clinical outcome of treatment, and therefore its appointment should meet the needs of a patient. The goal of fluid therapy in sick children in the perioperative period is to maintain effective circulating volume and to prevent, where possible, interstitial fluid overload. Besides the knowledge of the physiology and pathophysiology of water-electrolyte metabolism in childhood, an adequate fluid therapy requires an understanding of the pharmacology of infusion drugs, their dosage, techniques of use, violations of which may adversely affect the prognosis of the disease. That is why the purpose of our research is to study changes of hemodynamic indicators, water-electrolyte

and acid-base metabolism while using various infusion solutions in the perioperative period. This work was done based on the analysis of the treatment of 55 pediatric patients with urgent abdominal pathology, which, depending on the type of perioperative infusion therapy conducted were divided into 3 groups. The 1st group covered the children who received as perioperative infusion therapy with hypotonic glucose-salt solutions, the 2nd group involved the children who had been treated with Ringer's lactate solution, the 3rd group consisted of the children treated with a balanced electrolyte Ringer's malate solution. This research showed that children with urgent abdominal pathology had dehydration and absolute hypovolemia, which worsened due to the development of hyposmotic conditions. The quick normalization of hemodynamic parameters, water-electrolyte metabolism, acid-base balance and water sectors of a body needs an optimal infusion medium — a balanced saline solution with aspartate and malate added.

Keywords: infusion therapy; perioperative period; hyponatremia; pediatric anaesthesiology

ЧИ ЗАПІДОЗРИТЕ ВИ РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У СВОГО ПАЦІЄНТА?

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

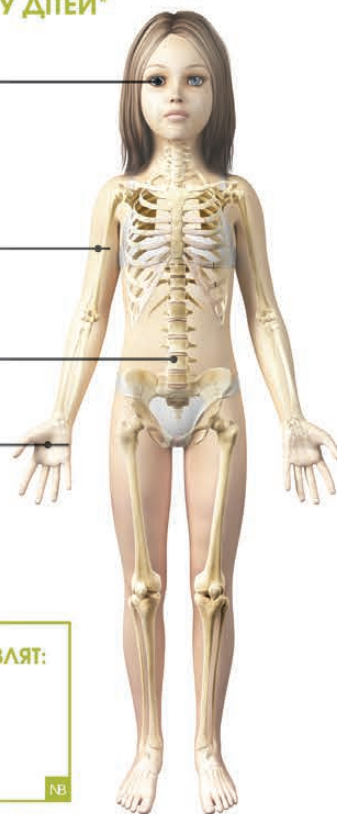
СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ*

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

Тугорухливість суглобів
Біль у суглобах

Рецидивуючі грижі

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



ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

Кіфоз/Дисплазія скелету
Гідроцефалія
Когнітивні порушення

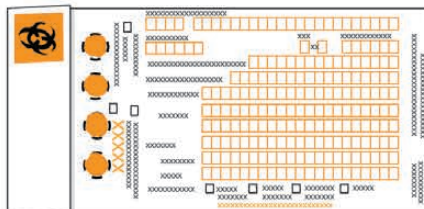
NE

*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірність захворювання



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

> Швидко > Легко > Безкоштовно для пацієнта



З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:**

Ярослав Загоруй

+38 (050) 358-42-14

Ігор Нагребський

+38 (050) 382-37-84

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

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

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

Відданість проблемі пацієнтів з мукполісахаридозом I типу

Протягом 30 років Sanofi Genzyme розвиває та забезпечує програми та послуги для пацієнтів, які страждають на рідкісні дегенеративні захворювання.

Акцентуючи увагу на рідкісних захворюваннях та розсіяному склерозі, ми присвятили себе покращенню життя пацієнтів та їхніх сімей.

Матеріал призначений для фахівців у галузі охорони здоров'я.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". Адреса: вул. Жилинська, 48-50А, м. Київ 01033

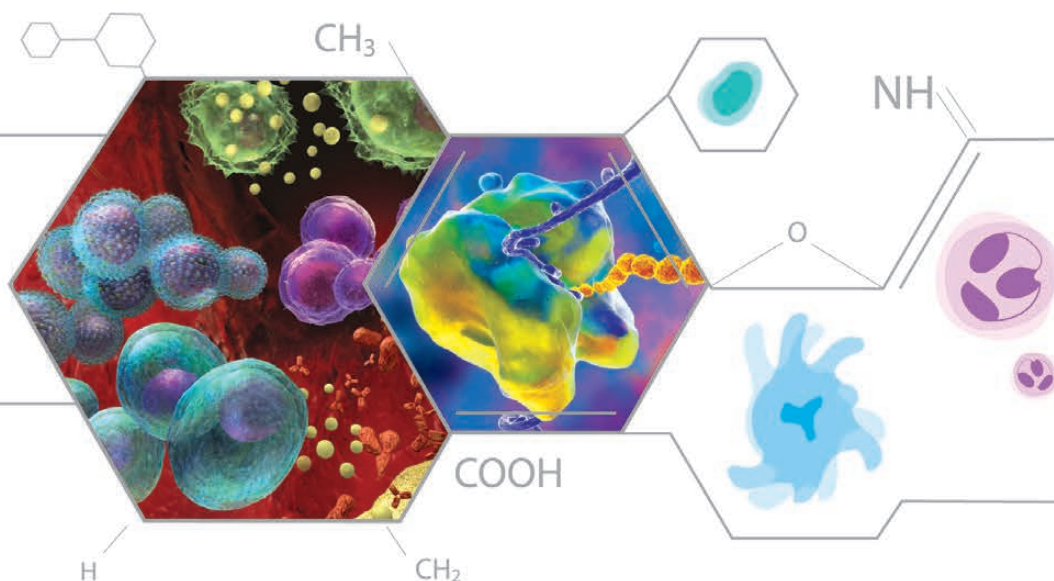
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01. GZEA.MPSI.19.09.0439 26 вересня 2019

sanofi.ua

SANOFI GENZYME

ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

Коротка інструкція для медичного застосування препаратів ГРОПРИНОЗИН®, ГРОПРИНОЗИН® РІХТЕР

Склад. Таблетки: діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. Сироп: діюча речовина: інозин пранобекс; 5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: метилпарагідроксibenзоат (Е 218), пропілпарагідроксibenзоат (Е 216), сахароза, натрію гідроксид (Е 524), кислоти лимонної моногідрат (Е 330), вода очищена. **Лікарська форма.** Таблетки. Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні препарати для системного застосування. Код АТС J05A X05. **Показання.** Вірусні респіраторні інфекції; вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна — Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунodefіцитними станами. У складі комплексної терапії: папіломавірусної інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокірцеві кардіоміопатії, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки; гострий вірусний енцефаліт; вірусні гепатити; підгострий склерозувальний паненцефаліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати перорально. Дозова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого. **Таблетки:** дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6–8 таблеток, розподілених на 3–4 прийоми), максимальна добова доза — 4 г. **Діти віком від 1 до 12 років:** 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10–20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3–4 прийоми на добу, максимальна добова доза — 4 г. Для полегшення прийому таблетку можна розтовкти та/або розчинити у невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. **Сироп:** дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3–4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу. **Діти віком від 1 року:** рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3–4 прийоми. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10–14 кг — 3 x 5 мл; 15–20 кг — 3 x 5–7,5 мл; 21–30 кг — 3 x 7,5–10 мл; 31–40 кг — 3 x 10–15 мл; 41–50 кг — 3 x 15–17,5 мл. **Упаковка.** Таблетки: по 10 таблеток у блістері; по 2 (10 x 2) або по 5 (10 x 5) блістерів у картонній упаковці. Сироп: по 150 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці в комплекті з пристроєм для дозування з мірною шкалою від 0,5 мл до 5 мл. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Таблетки.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 798 від 14.07.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/6286/01/01. **Сироп.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 1246 від 11.10.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/16348/01/01.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.


GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52,
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



Порушення моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей з вегетативною дисфункцією

Резюме. Нами було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 109 дітей віком 6–16 років з вегетативною дисфункцією і скаргами з боку органів травлення. Було вивчено симптоматику захворювань з урахуванням скарг та анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження, загального клінічного дослідження крові та сечі, біохімічного дослідження крові, дослідження калу на яйця гельмінтів, даних електрокардіографії, консультацій лікарів-спеціалістів, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та наявність моторно-евакуаторних порушень у вигляді рефлюксу оцінювалися за даними фіброезофагогастроудоденоскопії. Визначення евакуаторної функції шлунка проводилося під час ультразвукового обстеження методом наповнення. Усім дітям було проведено вивчення вегетативної регуляції серцевого ритму методом кардіоритмографії. Було проведено діагностику рівнів ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності з використанням тесту Спілбергера. Виявлено групу дітей із синдромом вегетативної дисфункції і моторними порушеннями верхнього відділу травного каналу (ВВТК). Вивчено клінічні прояви, фактори ризику виникнення, типи порушень моторної функції ВВТК при синдромі вегетативної дисфункції у дітей, визначено зв'язок цих порушень з *H. pylori*. Всі обстежені діти були розподілені на 2 групи. Основна група — 87 дітей із синдромом вегетативної дисфункції і порушеннями моторної функції ВВТК та група порівняння — 22 дитини із синдромом вегетативної дисфункції без порушень моторної функції ВВТК. З метою проведення лікування дітей основної групи було розподілено на групи залежно від типу порушень моторної функції ВВТК: I група пацієнтів — із прискоренням моторної функції ВВТК та II група пацієнтів — з уповільненням цієї функції. Курс лікування пацієнтів обох груп тривав 30 днів. Була доведена ефективність лікування синдрому вегетативних дисфункцій з урахуванням типу моторних розладів ВВТК.

Ключові слова: вегетативна дисфункція; моторна функція; діти

Вступ

Останнім часом спостерігається збільшення поширеності синдрому вегетативної дисфункції (СВД) серед дітей. Поширеність вегетативних розладів становить від 20 до 56 % від усіх захворювань дитячого віку (Майданник В.Г., 2016). У 33,3 % дітей вегетативні порушення, незважаючи на проведене лікування, зберігаються впродовж багатьох років, а у 17–20 % дітей можуть прогресувати, спричиняючи розвиток тяжких соматичних захворювань.

Порушення моторної функції спостерігається у більше ніж 30 % хворих дітей із патологією органів травлення (Белоусова О.Ю., 2017; Dupont С.,

Benhamou Р., 2017). Проте невивченим залишається питання щодо встановлення клінічних проявів, факторів ризику виникнення, типу порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу (ВВТК) при синдромі вегетативної дисфункції у дітей, не визначений зв'язок цих порушень з *H. pylori*. В літературі немає даних про ефективність препаратів, що впливають на моторну функцію ВВТК, при синдромі вегетативної дисфункції.

Мета: вдосконалення лікування синдрому вегетативних дисфункцій шляхом вивчення виду порушень моторної функції ВВТК у дітей та призначення схем терапії залежно від типу моторних розладів.

Матеріали та методи

Нами було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 109 дітей віком 6–16 років з вегетативною дисфункцією. Було вивчено симптоматику захворювань з урахуванням скарг та анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження, загального клінічного дослідження крові та сечі, біохімічного дослідження крові, дослідження калу на яйця гельмінтів, даних електрокардіографії, консультацій лікарів-спеціалістів (ЛОР, невролог, офтальмолог), ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та наявність моторно-евакуаторних порушень у вигляді рефлюксу оцінювалися за даними езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС), яку проводили за допомогою фіброскопів Richard Wolf 2163 та Olympus CLE-10 з подальшим дослідженням біоптатів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Визначення евакуаторної функції шлунка проводилося під час ультразвукового обстеження методом наповнення. Усім дітям було проведено вивчення вегетативної регуляції серцевого ритму методом кардіоритмографії за допомогою апарата «КардіоСпектр».

Результати

Всі обстежені діти були розподілені на 2 групи. Основна група — 87 дітей із синдромом вегетативної дисфункції і порушеннями моторної функції ВВТК та група порівняння — 22 дитини із синдромом вегетативної дисфункції без порушень моторної функції ВВТК.

За результатами проведення ультразвукового дослідження шлунка з наповненням у обстежуваних дітей був визначений тип порушень моторної функції ВВТК. У 63,3 % дітей було визначено уповільнення моторної функції, у 16,51 % дітей — прискорення моторної функції та 20,18 % дітей мали нормальну моторну функцію ВВТК (рис. 1).

Больовий абдомінальний синдром був наявний у 81 (93,57 %) дитини. Прояви диспептичного синдрому у

вигляді нудоти спостерігались у 81,65 % дітей, відрижка — у 34,86 %: кислим (11,7 %), повітрям (16,26 %), їжею (2,4 %), тухлими яйцями (1,7 %), гірким (2,8 %). Блювання виникало у 6,89 % пацієнтів. Розлади апетиту мали місце у 31,19 % дітей.

При проведенні аналізу розподілу хворих за тривалістю скарг з боку органів травлення було встановлено, що найчастішою була тривалість скарг від 1 до 3 років у дітей віком від 13 до 16 років (табл. 1, 2). Отримані дані свідчать про найбільший вплив негативних чинників виникнення порушень моторної функції ВВТК у дітей із СВД саме в цей період дитячого віку.

При проведенні ЕФГДС порушення моторної функції ВВТК було визначено у 87 (80 %) дітей із СВД та скаргами на біль у животі та диспептичні симптоми. Такі порушення спостерігались у вигляді дуоденогастрального рефлюксу. При проведенні обстеження на *H.pylori* методом тесту на випорожнення позитивний *H.pylori*-статус був визначений у 31,03 % дітей основної групи і у 13,36 % дітей групи порівняння (табл. 3). У більшості дітей *H.pylori*-статус був негативний, що збігається з даними інших авторів.

У всіх обстежених дітей із СВД спостерігались скарги на головний біль, пов'язаний із хвилюванням дитини або змінами атмосферного тиску, досить часто діти скаржились на підвищену втомлюваність (79,81 %) та біль у ділянці серця (63,3 %), у деяких дітей були скарги на запаморочення, випадки короточасної втрати свідомості (табл. 4).

Усім дітям було проведено діагностику рівнів ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності з використанням тесту Спілбергера. Нами не було виявлено вірогідної різниці між рівнями тривожності в обстежуваних дітей залежно від віку та статі. Після інтерпретації отриманих даних та розрахунку рівнів тривожності ми отримали такі дані: серед дітей основної групи 59,8 % мали високу особистісну тривожність та 46 % — високу ситуативну тривожність, що значно перевищує рівень тривожності у дітей групи порівняння (36,5 та 22,7 % відповідно) (табл. 5).

Під час проведення аналізу психологічних розладів залежно від типу порушень моторної функції ВВТК було встановлено, що для групи дітей із прискоренням моторної функції ($n = 18$) було характерно підвищення рівнів ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності. При цьому група дітей з уповільненням моторної функції мала порушення пам'яті та уваги і депресивні стани (табл. 6).

Усім пацієнтам було проведено вивчення вегетативної регуляції серцевого ритму методом кардіоритмографії за допомогою апарата «Кардіоспектр». Для визначення вихідного вегетативного тону нами був проведений аналіз таких показників кардіоритмограми: мода (Мо), амплітуда моди, ΔX , індекс напруження (індекс Баєвського). Аналіз показників кардіоритмограми був проведений за допомогою комп'ютерної програми «Кардіоспектр».

Усі діти були розподілені на 3 групи: I група — 18 пацієнтів із синдромом вегетативної дисфункції та

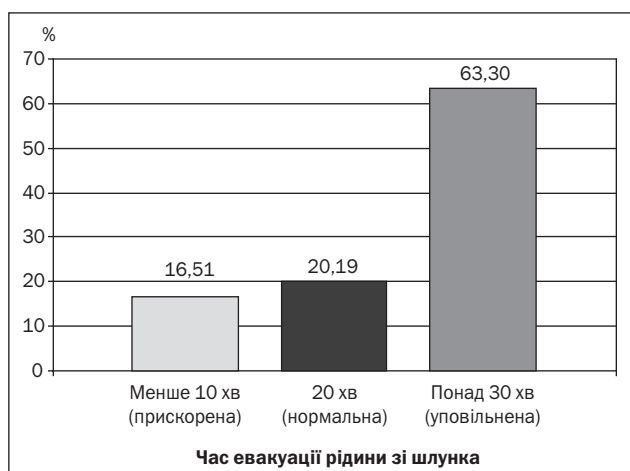


Рисунок 1. Тип порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу за результатами ультразвукового дослідження шлунка з наповненням

прискоренням моторної функції ВВТК; II група — 69 пацієнтів із синдромом вегетативної дисфункції та уповільненням моторної функції ВВТК; III група (порівняння) — 22 дитини із синдромом вегетативної дисфункції.

При обстеженні дітей цих груп були отримані такі дані: в I групі дітей 15 (83,33 %) пацієнтів мали парасимпатикотонію, 2 (11,11 %) — симпатикотонію, в I (5,55 %) спостерігались нормотонічні показники кардіоритмограми. В II групі у 63 (91,30 %) пацієнтів було виявлено симпатикотонію, у 5 (7,24 %) — парасимпатикотонію, в 1 (1,44 %) показники кардіоритмограми свідчили про нормотонію. У III групі (порівняння) 12 (60 %) дітей мали симпатикотонію, а в інших 12 (40 %) дітей була парасимпатикотонія.

Після порівняльного аналізу статистичних показників кардіоритмограми у пацієнтів I, II та III груп було отримано такі дані (табл. 7).

Отримані результати показали, що у пацієнтів I групи, які мали синдром вегетативної дисфункції та прискорення моторної функції ВВТК, переважає парасимпатикотонія, про що свідчать більш високі показники моди та ΔX .

У пацієнтів II групи із синдромом вегетативної дисфункції та уповільненням моторної функції ВВТК переважає симпатикотонія, про що свідчать більш низькі показники моди та ΔX у дітей цієї групи.

При порівнянні показників кардіоритмограми у пацієнтів обох груп з аналогічними показниками здорових дітей, які становили III групу (порівняння), виявлено їх вірогідні відмінності.

Так, у II групі пацієнтів спостерігались вірогідно ($p < 0,05$) вищі значення показників варіаційного розмаху (ΔX) і моди (M_o), що свідчить про послаблення парасимпатичного впливу й активацію симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі посилення

Таблиця 1. Частота скарг з боку органів травлення у дітей основної групи

Скарги	Кількість дітей	
	n	%
Біль у животі	81	93,57
Нудота	71	81,65
Відрижка	30	34,86
Розлади апетиту	27	31,19

Таблиця 2. Розподіл хворих основної групи за тривалістю скарг з боку органів травлення

Вікові групи, років	Тривалість скарг									
	До 1 року		1–3 роки		3–5 років		Понад 5 років		Усього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
6–8	3	3,45	–	–	–	–	–	–	3	3,45
9–10	10	11,49	–	–	–	–	–	–	10	11,49
11–12	4	4,59	18	20,68	4	4,59	1	1,15	27	31,03
13–16	1	1,15	30	34,48	10	11,49	6	6,89	47	54,02
Усього	18	20,68	48	55,17	14	16,09	7	8,04	87	100

Таблиця 3. H.pylori-статус у дітей основної групи та групи порівняння

H.pylori-статус	Основна група		Група порівняння	
	n	%	n	%
Позитивний	27	31,03	3	13,63
Негативний	60	68,96	19	86,36

Таблиця 4. Частота клінічних проявів вегетативної дисфункції у дітей основної групи

Скарги	Кількість дітей	
	n	%
Головний біль	94	86,23
Біль у ділянці серця	69	63,30
Загальна слабкість	66	60,55
Підвищена втомлюваність	87	79,81
Запаморочення	59	54,12
Втрата свідомості	4	3,66

централізації керування ритмом серця порівняно з дітьми III групи (порівняння). На це також вказують вірогідно вищі значення індексу напруження ($p < 0,05$). Якщо для II групи дітей за показниками кардіоритмограми характерною була активація симпатичної ланки вегетативної нервової системи, то пацієнтам, які становили I групу, притаманною була тенденція до посиленої ваготонічної активності.

Обговорення

З огляду на це можна зробити висновок, що порушення моторної функції ВВТК на тлі синдрому вегетативної дисфункції характеризується змінами вегетативного гомеостазу у вигляді гіперсимпатикотонії за наявності прискорення цієї функції та парасимпатикотонії — у разі її уповільнення.

З метою проведення лікування дітей основної групи було розподілено на групи залежно від типу порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу: I група пацієнтів — із прискоренням моторної функції ВВТК та II група пацієнтів — з уповільненням цієї функції. Курс лікування пацієнтів обох груп тривав 30 днів.

Залежно від характеру лікування кожен з груп пацієнтів було поділено на дві групи. Пацієнти групи Іа отримували тільки базисну терапію синдрому вегетативної дисфункції, що включала гліцисед по 1 табл. (0,1 г) 3 рази на добу, нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу. Пацієнти групи Ів, окрім зазначеної базисної терапії, отримували прифініуму бромід 30 мг 3 рази на добу.

Пацієнти групи Па отримували іншу базисну терапію синдрому вегетативної дисфункції, що включала адаптол по 1 табл. (0,3 г) 3 рази на добу, нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу. Пацієнтам групи Пв, окрім вищенаведеної базисної терапії, було призначено також домперидон по 1 табл. (10 мг) 3 рази на добу впродовж 30 днів (табл. 8). Результати лікування оцінювали відразу після проведеного 30-денного курсу терапії та через 12 місяців після цього.

Нами був оцінений клінічний ефект лікування та його вплив на показники, що характеризують стан вегетативного гомеостазу. Клінічну ефективність лікування оцінювали через 30 днів за ступенем регресії основних симптомів синдрому вегетативної дисфункції (головний біль, підвищена втомлюваність, біль у ділянці серця, емоційна лабільність) та порушень мото-

Таблиця 5. Залежність ступеня особистісної та ситуативної (реактивної) тривожності від наявності порушень моторної функції ВВТК в обстежуваних дітей

Тривожність	Ступінь	Діти групи порівняння (n = 22)		Діти основної групи (n = 87)	
		n	%	n	%
Особистісна	Низький	5	22,7	10	11,5
	Помірний	9	41,0	25	28,7
	Високий	8	36,5	52	59,8
Ситуативна (реактивна)	Низький	7	31,8	22	25,3
	Помірний	10	45,5	25	28,7
	Високий	5	22,7	40	46,0

Таблиця 6. Психологічні розлади у дітей основної групи та групи порівняння

Психологічні розлади	Основна група		Група порівняння	
	п	%	п	%
Порушення сну	9	50,00	32	46,37
Ситуативна (реактивна) тривожність	15	83,33	54	78,26
Особистісна тривожність	16	88,88	58	84,05
Схильність до агресії	11	61,11	37	53,62
Депресивний стан	10	55,55	49	71,01
Порушення пам'яті та уваги	14	77,78	51	73,91

Таблиця 7. Показники кардіоритмограми у дітей із синдромом вегетативної дисфункції та порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу

Показники	Група I	Група II	Група III
Мода, мс	899,0 ± 67,4*	642,0 ± 43,7	746,0 ± 41,8
ΔX, мс	395,0 ± 36,5*	259,0 ± 20,7	310,0 ± 12,1
Амплітуда Mo, %	14,7 ± 1,2*	22,0 ± 1,9	17,0 ± 0,5
Індекс напруження, у.о.	114,0 ± 10,4*	87,0 ± 6,7	78,0 ± 6,3

Примітка: $p < 0,05$.

рної функції верхнього відділу травного каналу (біль у животі, нудота, відрижка, розлади апетиту).

Під час проведення аналізу динаміки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту через 30 днів лікування було визначено, що в групі дітей із прискоренням моторної функції ВВТК біль у животі зберігався у 28,57 % дітей групи Ів та у 71,42 % дітей групи Іа. У групі дітей з уповільненням моторної функції ВВТК цей показник становив: 81,48 % дітей групи Іа на відміну від 18,51 % дітей групи ІІв. Також у дітей груп Ів та ІІв значно зменшились диспептичні симптоми: скарги на відрижку зберігались тільки у 14,28 та 7,40 % дітей, нудота — у 14,28 та 11,11 % дітей, розлади апетиту — у 14,28 та 11,11 % відповідно (табл. 9).

Аналіз динаміки симптомів синдрому вегетативної дисфункції через 30 днів лікування в групі дітей із прискоренням моторної функції ВВТК виявив, що скарги на головний біль зберігались у 28,57 % дітей групи Ів та 71,42 % дітей групи Іа. У групі дітей з уповільненням моторної функції ВВТК цей показник становив: 7,40 % у дітей групи ІІв на відміну від 44,44 % у дітей групи

Іа. Також у більшості дітей груп Ів та ІІв зникали такі симптоми, як біль у ділянці серця, підвищена втомлюваність та емоційна лабільність (табл. 10).

Оцінювання віддалених результатів лікування пацієнтів обох груп через 12 місяців показало, що рецидив клінічних проявів синдрому вегетативної дисфункції спостерігався частіше в групах Іа та Іа (у 30 % пацієнтів) і рідше у пацієнтів груп Ів та ІІв (10 % пацієнтів). Рецидив клінічних проявів порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу також визначався частіше в групах Іа та Іа (30 %) і рідше у пацієнтів груп Ів та ІІв (20 %).

Висновки

1. При синдромі вегетативної дисфункції у дітей порушення моторної функції верхнього відділу травного каналу спостерігаються у 79,81 % дітей (у 51,37 % дівчаток та 48,63 % хлопчиків), що вказує на первинність розладу вегетативної регуляції у виникненні функціональних захворювань верхнього відділу травної системи.

Таблиця 8. Лікування порушень моторної функції ВВТК у дітей із синдромом вегетативної дисфункції

Група I (із прискоренням моторної функції)		Група II (з уповільненням моторної функції)	
Група Іа	Група Ів	Група ІІа	Група ІІв
1. Гліцисед по 1 табл. (0,1 г) 3 рази на добу впродовж 30 днів. 2. Нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу впродовж 30 днів	1. Гліцисед по 1 табл. (0,1 г) 3 рази на добу впродовж 30 днів. 2. Нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу впродовж 30 днів. 3. Прифініуму бромід 30 мг 3 рази на добу впродовж 30 днів	1. Адаптол по 1 табл. (0,3 г) 3 рази на добу впродовж 30 днів. 2. Нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу впродовж 30 днів	1. Адаптол по 1 табл. (0,3 г) 3 рази на добу впродовж 30 днів. 2. Нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу впродовж 30 днів. 3. Домперидон по 1 табл. (10 мг) 3 рази на добу впродовж 30 днів

Таблиця 9. Оцінювання ефективності лікування дітей основної групи через 30 днів за симптомами з боку шлунково-кишкового тракту

Групи дітей	Симптоми з боку органів шлунково-кишкового тракту							
	Біль у животі		Нудота		Відрижка		Розлади апетиту	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Іа	5	71,42	4	57,14	3	42,85	2	28,57
Ів	2	28,57	1	14,28	1	14,28	1	14,28
ІІа	22	81,48	15	55,55	12	44,44	7	25,92
ІІв	5	18,51	3	11,11	2	7,40	3	11,11

Таблиця 10. Оцінювання ефективності лікування дітей основної групи через 30 днів за симптомами вегетативної дисфункції

Групи дітей	Симптоми вегетативної дисфункції							
	Головний біль		Підвищена втомлюваність		Біль у ділянці серця		Емоційна лабільність	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Іа	5	71,42	4	57,14	—		3	42,85
Ів	2	28,57	2	28,57	—		1	14,28
ІІа	12	44,44	11	40,74	1	6,25	10	37,03
ІІв	2	7,40	3	11,11	—		4	14,81

2. При синдромі вегетативної дисфункції *H.pylori* був виявлений у 31,03 % дітей із порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу та у 13,63 % дітей без порушень цієї функції, що свідчить про вплив *H.pylori* на розвиток порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу.

3. Рівень ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності був вищий при поєднанні синдрому вегетативної дисфункції з порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу. 88,88 % дітей цієї групи мали високу особистісну тривожність та 83,33 % дітей — високу ситуативну (реактивну) тривожність, що вказує на вищий рівень психологічних розладів у дітей з моторними порушеннями верхнього відділу травного каналу, ніж у дітей із синдромом вегетативної дисфункції.

4. Зміни вегетативного гомеостазу при синдромі вегетативної дисфункції із прискоренням моторної функції верхнього відділу травного каналу характеризуються ваготонією у 83,33 % дітей та симпатикотонією у 91,3 % дітей з уповільненням цієї функції, що свідчить про характерні особливості розладу вегетативної регуляції моторики верхнього відділу травного каналу.

5. Застосування в комплексному лікуванні синдрому вегетативної дисфункції препаратів, що впливають на моторну функцію верхнього відділу травного каналу, вірогідно підвищує його ефективність (86 % проти 50 % при прискоренні моторної функції та 89 % проти 57 % при її уповільненні).

6. Медикаментозна корекція моторних розладів верхнього відділу травного каналу покращує віддалені результати лікування синдрому вегетативної дисфункції. Рецидивування симптомів вегетативної дисфункції та порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу через 12 місяців після проведеного лікування спостерігалось у 30 % дітей, які отримували лише базисну терапію, та у 10 % дітей із прискоренням моторної функції верхнього відділу травного каналу й у 20 % дітей з уповільненням цієї функції, які отримували базисну терапію та корекцію моторних розладів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Drossman D.A. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol.* 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257-1261. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterol.* 2016. Vol. 150. № 6. P. 1262-1279. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Леушина Е.А. Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) [Электронный ресурс]. *Лечащий врач.* 2015. № 8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/08/15436275/>.

4. Бельмер С.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV) [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 160 с. Режим доступа: <https://static.my-shop.ru/product/pdf/289/2882911.pdf>.

5. Инструментальная диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в практике педиатра и детского гастроэнтеролога. *Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018. № 1. С. 79-89. Doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.79-89.

6. Несіна І.М. Оцінка якості життя дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Здоров'я ребенка.* 2017. № 12. С. 580-584. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109274.

7. Шадрин О.Г. Сучасні підходи до лікування та діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія.* 2016. № 3(41). С. 26-27.

8. Till H., Thomson M., Foker J.E., Holcomb G.W., Khan Kh.M. *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood.* Berlin: Springer-Verlag, 2017. 1526 p. Doi: 10.1007/978-3-642-11202-7.

9. Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E. et al. The stomach in health and disease. *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 1650-1668. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-30759514.

10. Куглер Т.Е. Перспективы использования новой методики ультразвукового исследования желудка с питьевой нагрузкой в диагностике функциональной диспепсии [Электронный ресурс]. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.* 2013. № 478. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37662>.

11. Дорофеев А.Э. Исследование патофизиологических механизмов клинических проявлений функциональной диспепсии при помощи новой методики проведения УЗИ желудка с питьевой нагрузкой. *Питання експериментальної та клінічної медицини.* 2013. Вип. 17. Т. 2. С. 14-21.

12. Сапожников В.Г. Эхография желудка и двенадцатиперстной кишки у детей [Электронный ресурс]. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012. № 1. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/ehografiya-zheludka-i-dvenadsatiperstnoy-kishki-u-detey>.

13. Акопян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф., Ардатская М.Д., Щиголева Н.Е., Калинцева В.А. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс]. *Доктор.ру. Педиатрия. Гастроэнтерология.* 2014. № 11(99). С. 45-49. Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7505>.

14. Miwa H., Kusano M., Arisawa T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 50. P. 125-139. Doi: 10.1007/s00535-014-1022-3.

15. Кирьянчук Н.В. Моторные дисфункции желудка при сочетанных поражениях пищевода и органов гастродуоденальной зоны у детей. *Современная педиатрия.* 2019. № 1(97). С. 30-33. Doi: 10.15574/SP.2019.97.30.

16. Макарова Е.Г. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология.* 2017. № 14(5). С. 392-399. Doi: 10.15690/pf.v14i5.1788.

17. Katz P.O. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 308-328. Doi: 10.1038/ajg.2012.444.

18. Хавкин А.И. Клинико-патогенетические варианты нарушения антроподуоденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция [Электронный ресурс]. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015. № 4. С. 119-124. Режим доступа: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/146?locale_ru_RU.

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2020 ■

Information about author

Yu. Karulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karulina@ukr.net; contact phone: +38 (050)-234-57-60.

Карулина Ю.В.

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

Расстройство моторной функции верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с вегетативной дисфункцией

Резюме. Нами проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 109 детей в возрасте 6–16 лет с вегетативной дисфункцией и жалобами со стороны органов пищеварения. Изучена симптоматика заболеваний с учетом жалоб и анамнестических данных, результатов объективного обследования, общеклинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови, исследования кала на яйца гельминтов, данных электрокардиографии, консультаций врачей-специалистов, ультразвукового исследования органов брюшной полости. Состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и наличие моторно-эвакуаторных нарушений в виде рефлюкса оценивалось по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии. Исследование эвакуаторной функции желудка проводилось с помощью ультразвукового обследования методом наполнения. Всем детям проведено изучение вегетативной регуляции сердечного ритма методом кардиоритмографии. Также проведена диагностика уровней ситуативной (реактивной) и личностной тревожности с использованием теста Спилберга. Выявлена группа детей с синдромом вегетативной дисфункции и моторными нарушениями верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ).

Изучены клинические проявления, факторы риска возникновения, типы нарушений моторной функции ВОПТ при синдроме вегетативной дисфункции у детей, определена связь этих нарушений с *H.pylori*. Все обследованные дети были распределены на 2 группы. Основная группа — 87 детей с синдромом вегетативной дисфункции и нарушениями моторной функции ВОПТ и группа сравнения — 22 ребенка с синдромом вегетативной дисфункции без нарушений моторной функции ВОПТ. С целью проведения лечения дети основной группы были распределены на группы в зависимости от типа нарушений моторной функции ВОПТ: I группа пациентов — с ускорением моторной функции ВОПТ и II группа пациентов — с замедлением этой функции. Курс лечения пациентов обеих групп длился 30 дней. Была доказана эффективность лечения синдрома вегетативных дисфункций с учетом типа моторных расстройств ВОПТ.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция; моторная функция; дети

Yu. V. Karulina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Violations of the motor function of the upper digestive tract in children with vegetative dysfunction

Abstract. We conducted a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination of 109 children aged 6–16 years with vegetative dysfunction and digestive complaints. The symptoms of diseases were studied taking into account complaints and anamnestic data, results of an objective examination, general clinical study of blood and urine, biochemical blood test, study of feces for helminth eggs, electrocardiography data, consultations of medical specialists, and ultrasound examination of the abdominal organs. The state of the mucous membrane of the stomach and duodenum and the presence of motor-evacuation disorders in the form of reflux were evaluated according to fibroesophagogastroduodenoscopy. The study of the evacuation function of the stomach was carried out by means of ultrasound examination using the filling method. All children underwent a study of the vegetative regulation of heart rate using cardiac rhythmography. Diagnosis of the levels of situational (reactive) and personality anxiety was carried out using the Spielberger test. A group of children with vegetative dysfunction syndrome and motor disorders of the upper digestive tract was identified. The clinical

manifestations, risk factors for the occurrence, types of disorders of the motor function of the upper digestive tract in the autonomic dysfunction syndrome in children were studied, and the relationship between these disorders and *H.pylori* was determined. All examined children were divided into 2 groups. The main group consisted of 87 children with vegetative dysfunction syndrome and impaired motor function of the upper digestive tract, and the comparison group — 22 children with autonomic dysfunction syndrome with normal motor function of the upper digestive tract. For the purpose of treatment, children of the main group were divided into groups depending on the type of disorders of the motor function of the upper digestive tract: group I had accelerated motor function of the upper digestive tract and group II of patients had a slowdown of this function. The course of treatment for patients of both groups lasted 30 days. The effectiveness of the treatment for vegetative dysfunction syndrome has been proven, taking into account the type of motor disorders of the upper digestive tract.

Keywords: vegetative dysfunction; motor function; children



Місцеве лікування фарингіту в дітей

Резюме. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у структурі загальної захворюваності посідають перше місце, що підтверджено інформаційними бюлетенями Всесвітньої організації охорони здоров'я, і сьогодні залишаються серйозною проблемою для охорони здоров'я й економіки різних держав, тому раціональний підхід до їх лікування є важливим для кожного практикуючого педіатра. В етіологічній структурі ГРЗ кожні 15–20 років відбуваються суттєві зміни структури основних збудників, що, безсумнівно, суттєво впливає на існуючі діагностичні й лікувальні заходи щодо терапії ГРЗ. Практично при будь-якій етіології захворювання в клінічній картині будуть присутні симптоми фарингіту й тонзилофарингіту. Проблема ефективного лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій й запобігання їм є актуальною в усьому світі, що пов'язане з їх значною поширеністю, схильністю до рекурентного перебігу й значними матеріальними затратами на лікування. Основним критерієм вибору терапії є мінімізація медикаментозного навантаження при достатній ефективності лікування. З огляду на складність вибору препарату при призначенні етіотропної терапії при лікуванні гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей особливого значення набувають препарати, здатні справляти місцевий протизапальний і саногенетичний ефект. Найбільш доцільне застосування комбінованих препаратів, що надають комплексну (антимікробну, протизапальну й знеболювальну) дію одночасно. У статті наведені сучасні дослідження, а також досвід практикуючих педіатрів щодо вибору оптимальної лікарської форми місцевого антибактеріального препарату для дітей, старших від шестирічного віку, при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання; комбіновані препарати; Стрепсілс®; тонзилофарингіт; фарингіти

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), які, за даними ВООЗ, щорічно вражають понад мільярд населення країн усього світу (www.who.org), і сьогодні залишаються серйозною проблемою для охорони здоров'я й економіки різних держав. Упродовж останніх майже ста років у структурі загальної захворюваності ГРЗ незалежно від вікового цензу посідають перше місце, що підтверджено інформаційними бюлетенями ВООЗ та офіційними статистичними й епідеміологічними урядовими звітами різних країн із проблем здоров'я дитини. Рівень захворюваності на ГРЗ у дітей перевищує рівень усіх інших інфекцій у 7–7,5 раза, що в 1,5–3 рази більше, ніж у дорослих [1, 2].

В етіологічній структурі ГРЗ кожні 15–20 років відбуваються суттєві зміни структури основних збудників, що, безсумнівно, суттєво впливає на існуючі діагнос-

тичні й лікувальні заходи щодо терапії ГРЗ. У дитячій популяції більше за інших схильні до респіраторної інфекції діти, які відвідують дитячі (шкільні й дошкільні) установи [10].

Найбільш частою інфекційною патологією верхніх дихальних шляхів як у дітей, так і в дорослих є гострий фарингіт [28]. Гострі фарингіти навіть без антибактеріального лікування закінчуються одужанням, а ускладнення за відсутності антибіотикотерапії малоімовірні. Нераціональне призначення антибіотиків призводить до медикаментозно-індукованих побічних ефектів, поширення стійких до антибіотиків мікроорганізмів у суспільстві та збільшення кількості первинних медичних консультацій через хвороби, що здатні до самолікування.

Тому для лікування запальних захворювань глотки бажано використовувати місцеві антисептичні про-

тизапальні препарати, які можна застосовувати як у вигляді мототерапії, так і у складі комплексного лікування. Вибір місцевого антисептичного препарату при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей повинен також ґрунтуватися на специфіці клінічного перебігу гострих фарингітів у дитячому віці.

Етіологія гострого фарингіту

Використання сучасних методів діагностики дозволяє встановити етіологічний фактор у 56,0–80,0 % випадків, практично при будь-якій етіології захворювання в клінічній картині ГРЗ будуть присутні симптоми фарингіту. За останні роки захворюваність з ураженням глотки зросла й відзначається тенденція до подальшого зросту [3]. Дослідження останніх років щодо етіології гострих фарингітів показало, що найчастіше причинно-значущими чинниками виступають віруси (риновіруси, аденовіруси, віруси грипу і парогрипу, вірус Епштейна — Барр, коронавіруси) [3, 7, 11].

Бактеріальні інфекції є причиною 5–15 % випадків фарингіту. Найбільш поширеною бактеріальною причиною гострого фарингіту є β -гемолітичний стрептокок групи А (GABHS, або *Streptococcus pyogenes*) [13, 16]. Як етіологічні фактори фарингітів рідше зустрічаються *Fusobacterium necrophorum*, *Streptococcus dysgalactiae equisimilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Staphylococcus aureus* [18].

Клінічна картина гострого фарингіту

Проявами гострого фарингіту у дитини зазвичай є різке печіння, першіння й сухість у горлі, біль при ковтанні, характерний болісний поверхневий кашель, регіонарний лімфаденіт. Як бактеріальні, так і вірусні фарингіти супроводжуються проявами загального інтоксикаційного синдрому у вигляді підвищення температури тіла (при бактеріальних процесах переважно до фебрильної лихоманки), зниження апетиту, дратівливості або млявості дитини [28].

Вітчизняні фахівці в клінічній практиці вже звикли використовувати термін «гострий тонзилофарингіт» з огляду на високу частоту поєднаного ураження слизової оболонки глотки й піднебінних мигдаликів.

Для гострих фарингітів будь-якої етіології характерний виражений больовий синдром. Найчастіше саме больові відчуття дитини примушують батьків звернутися до лікаря [4]. Постійний та інтенсивний больовий синдром значно порушує самопочуття дитини, пояснює відмови дитини від прийняття їжі й ускладнює пероральний прийом лікарських засобів.

Значна вираженість больового синдрому при ураженні глотки пов'язана з подразненням чутливих нервів глоткового сплетіння внаслідок запального процесу в слизовій оболонці. Для слизової оболонки глотки характерна висока й чутлива іннервація, особливо в задніх і бокових відділах. Найважливішою терапевтичною проблемою при лікуванні гострих захворювань дихальної системи в дітей є вирішення питання про необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Слід зазначити, що саме бактеріальні гострі фарингіти становлять величезну загрозу через імовірний

розвиток ускладнень, таких як гостра ревматична лихоманка, лімфаденіти шийних лімфатичних вузлів [9, 12, 22].

Це також обумовлює необхідність своєчасного призначення антибактеріальних препаратів. Препаратами вибору при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, асоційованих із β -гемолітичним стрептококом групи А, згідно з рекомендаціями та консенсусами практично всіх країн світу, протягом останніх десятиріч залишаються препарати пеніциліну — пеніцилін V або амоксицилін [6, 25, 30].

Для місцевого лікування рекомендується призначення антисептичних лікарських засобів. Антисептики є класом антимікробних агентів, що мають бактерицидну дію [31]. На додаток до бактерицидної активності деякі антисептики, такі як амільметакрезол (amylmetacresol, AMC) і 2,4-дихлорбензиловий спирт (2,4-dichlorobenzyl alcohol, DCBA), мають протівірусну дію [23] і викликають анестезію, полегшуючи больовий синдром [19].

Вибір препарату для місцевої терапії

Головною метою використання антисептичних лікарських засобів стає елімінація бактеріальних і вірусних патогенів, зниження активності запального процесу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, запобігання розвитку ускладнень за рахунок поширення запального процесу на інші відділи респіраторного тракту, профілактика вторинного інфікування пошкодженої слизової оболонки і якомога швидше усунення больових відчуттів у дитини [7, 9].

Більшість місцевих антибактеріальних засобів мають анестезуючу дію, однак при призначенні їх дітям слід враховувати їх лікарську форму.

Ці препарати застосовуються у вигляді льодяників для розсмоктування, спреїв для зрошення слизових оболонок, розчинів для полоскання ротової порожнини, розчинів для інгаляцій, дія яких у першу чергу спрямована на полегшення болю в горлі з доставкою активних інгредієнтів безпосередньо на уражені ділянки.

У дітей використання рідин для полоскання обмежено тим віком, коли дитина свідомо може полоскати рот і горло (не використовуються в дітей майже до 8-річного віку).

Аерозолі для зрошення зіву досить ефективні, діють безпосередньо в осередку ураження й мають тривалий період дії. Однак аерозолі не завжди мають приємні смакові якості, у зв'язку з чим їх регулярне й повноцінне застосування в дітей може бути обмежене.

Льодяники для розсмоктування мають перевагу перед аерозолями й рідинами для полоскання рота й горла, тому що вони є препаратами повільного вивільнення, постійно доставляють активні інгредієнти до уражених ділянок.

На додаток до полегшення болю льодяники мають здатність підсилювати вироблення слини, що чинить пом'якшувальну дію.

Як показали сучасні дослідження, а також досвід практикуючих педіатрів, льодяники є оптимальною лі-

карською формою місцевого антибактеріального препарату для дітей починаючи з 6-річного віку [8].

Доказана висока ефективність льодяників в усуненні симптомів гострого фарингіту, у першу чергу болювого синдрому, що значно покращує якість життя маленьких пацієнтів. Через низький рівень всмоктування препарату відсутній системний ефект. За рахунок доставки активного компонента безпосередньо в осередок запалення дія льодяників настає швидко, а за рахунок повільного змивання активного компонента дія його триває довго.

Підвищує комплаєнтність між лікарем і пацієнтом
наявність приємного смаку, що особливо актуально в
педіатричній практиці.

Сучасний фармацевтичний ринок задовольняє потреби маленьких пацієнтів завдяки наявності ледьяників Стрепсілс® (Reckitt Benckiser Healthcare International Limited) з різноманітними смаковими додатками на основі АМС і DCBA. При комбінуванні обох діючих речовин в одному лікарському засобі спостерігається синергізм антибактеріальної дії, що дає змогу знизити дозування, необхідні для комбінації. Дані препарати містять два основних активних інгредієнти: АМС (0,6 мг) і DCBA (1,2 мг), що мають антибактеріальні, протівірусні й місцево-анестезуючі властивості [26].

Антибактеріальна дія АМС/ДСВА

У своєму дослідженні Alan G. Wade та співавт. [27] продемонстрували антибактеріальну активність препарату щодо певних мікроорганізмів, які викликають інфекційний процес у ділянці глотки, таких як *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Загальне зниження бактеріального навантаження в ротовій порожнині також спостерігалося в дослідженні *in vivo*. Derek Matthews і співавт. [18] продемонстрували, що АМС/ДСБА мають активність проти більшості потенційно патогенних бактерій, пов'язаних із розвитком фарингіту (табл. 1).

Препарати, що містять як АМС, так і ДСВА, мають більш високу активність проти патогенних бактерій порівняно з дією місцевого антибіотика тиротрицину [18].

Противірусна дія АМС/ДСВА

У дослідженнях *in vitro* також спостерігалася протівірусна активність АМС/ДСВА щодо оболонкових вірусів, які включають вірус грипу А, вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, цитомегаловірус і коронаві-

рус (SARS-CoV) [21]. Механізм протівірусної дії АМC/DCBA до цього часу залишається нез'ясованим. Проте автори припускають, що денатурація, рН-індукована перебудова третинної структури вірусних протейнів є ключовими ефектами дії АМC/DCBA, які обумовлюють їх віруцидні властивості. Місцеве застосування препаратів, що містять АМC/DCBA, сприяє зниженню вірусного навантаження, і піковий протівірусний ефект проявляється протягом найкоротшого часу інкубації — через 1 хвилину. Adrian Shepharda і Stela Zybeshar вважають, що використання даного топічного методу лікування у хворих із вірусними фарингітами знизить необхідність застосування антибіотиків [23].

Знеболювальна дія АМС/ДСВА

Препарати, що містять АМС/DCBA, впливаючи на нейрональні натрієві канали, викликають місцеву знеболювальну дію і забезпечують зниження больового синдрому при фарингітах [15, 24]. Результати проведеного метааналізу свідчать про те, що застосування ледяників Стрепсіл® являє собою безпечний варіант лікування, який вірогідно сприяє полегшенню больового синдрому у хворих із фарингітами й тонзилітами [29].

Клінічна ефективність АМС/ДСВА

Дані, отримані в клінічних дослідженнях [8], демонструють, що льодяники зменшують біль у горлі, забезпечують зменшення труднощів при ковтанні, причому початок дії лікарського засобу настає через 5 хвилин, а дія триває до 2 годин. Суттєво більше полегшення порівняно із застосуванням льодяників без вмісту діючих речовин також було продемонстроване при лікуванні тривалістю до 3 днів. Дослідження за участю дітей (віком 6—16 років) із гострим болем у горлі продемонструвало зниження суб'єктивних і об'єктивних ознак болю в горлі за 3 дні лікування льодяниками Стрепсілс®.

Льодяники Стрепсіл® рекомендуються дітям віком від 6 років: по 1 льодянику кожні 2–3 години. Льодяник необхідно повільно розсмоктувати до його повного розчинення. Не застосовувати понад 8 льодяників протягом 24 годин.

Крім антибактеріального ефекту, препарат чинить швидко й тривалу пом'якшувальну й знеболювальну дію, має високий профіль ефективності й безпеки завдяки низькому всмоктуванню активних компонентів за відсутності системної дії, полегшення болю настає вже через п'ять хвилин після застосування й триває до

Таблиця 1. Бактерицидна дія АМС/ДСВА [18]

Мікроорганізм	Тестовий контроль (log ₁₀ CFUs/mL ± SD)	Log скорочення (log ₁₀ КУО/мл ± SD)		
		1 хвилина	5 хвилин	10 хвилин
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	2,2 ± 0,1	3,5 ± 0,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6,7 ± 0,1	5,7 ± 0,1	5,7 ± 0,1	5,7 ± 0,1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1	5,0 ± 0,9	6,2 ± 0,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	7,1 ± 0,1	6,1 ± 0,1	6,0 ± 0,1	6,2 ± 0,1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	6,3 ± 0,0	5,3 ± 0,0	5,3 ± 0,0	5,3 ± 0,0
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	7,5 ± 0,0	6,5 ± 0,0	6,5 ± 0,0	6,5 ± 0,0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	7,3 ± 0,0	1,5 ± 0,2	6,3 ± 0,0	6,3 ± 0,0

двох годин [5, 19]. Він зручний у застосуванні, у складі препарату немає цукру. Препарат подобається дітям, оскільки відсутні неприємні смакові відчуття.

Профіль безпеки

Клінічні дані підтверджують ефективність і безпеку застосування ледьяників Стрепсілс® при лікуванні гострих фарингітів [14, 17, 26]. У рандомізованому клінічному дослідженні [20], заснованому на принципах доказової медицини, визначений добрий профіль безпеки препарату, що особливо важливо в педіатричній практиці: комбінування обох діючих речовин в одному лікарському засобі дає змогу знизити дозування, малі дози АМС (0,6 мг) і ДСВА (1,2 мг) не можуть призвести до розвитку токсичних ускладнень; системний вплив препарату практично відсутній через низьке всмоктування в кров.

Висновки

Отже, з огляду на значну поширеність інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей, їх переважно вірусну етіологію необхідно диференційовано підходити до лікування гострих фарингітів.

З огляду на антибактеріальну, противірусну й знеболюючу дію, характерну для препаратів, що містять АМС/ДСВА, призначення Стрепсілс® ледьяників у складі комплексної терапії є ефективним і безпечним засобом лікування неускладнених форм фарингітів у дітей, старших від шестирічного віку.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Абатуров А.Е., Герасименко О.М. Особенности антибактериальной терапии респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2014. 5(48). 61-65.
- Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. *Здоровье ребенка*. 2018. 13(2). 1-10.
- Антипкін Ю.Г., Ткаченко В.Н. Дифференциальная диагностика обострений хронического фарингита. *Журнал ушных, носовых та горловых хвороб*. 2011. 3. 27-28.
- Зайцева О.В. Острый ринофарингит в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2012. 10.
- Кладова О.В. Местная антисептическая терапия при инфекционных заболеваниях дыхательных путей у детей. *Практика педиатра*. 2012. Сентябрь. 52-4.
- Полунина Т.А., Вишнева Е.А. Фарингиты у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011. 8(5). 106-108.
- Рязанцев С.В. Топическая противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Доктор.Ру*. 2010. 57(6). 22-26.
- Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Щепин Н.В., Стеклов А.М. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012. 11(2). 84-7.
- Солдатский Ю.Л. Симптоматическое лечение инфекционно-воспалительных заболеваний глотки. *Лечащий врач*. 2014. 10.
- Ткаченко О.Я., Шпехт Т.В. Проблемы тонзиллита в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. 2010. 1. 79-82.
- Шевчик Е.А., Никифорова Г.Н., Биданова Д.Б. Топическая терапия воспалительных заболеваний глотки. *Медицинский совет*. 2016. 18. 121-123.
- Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Кривуцев Б.И., Глинская Е.В., Левченко А.А. Патогенетическая терапия при воспалительных заболеваниях глотки у детей. *Здоровье ребенка*. 2013. 1(44). 97-101.
- Barbieri E., Donà D., Cantarutti A., Lundin R., Scamarcia A., Corrao G., Cantarutti L., Giaquinto C. Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients. *Ital. J. Pediatr*. 2019 Aug 17. 45(1). 103. doi: 10.1186/s13052-019-0696-9.
- Berry P. Rapid relief of acute sore throat with Strepsils lozenges: a single-blind, comparative study. London: Royal Society of Medicine Press, 2008.
- Foadi N., de Oliveira R.C., Buchholz V., Stoetzer C., Wegner F., Pilawski I., Haeseler G., Leuwer M., Ahrens J. A combination of topical antiseptics for the treatment of sore throat blocks voltage-gated neuronal sodium channels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2014 Oct. 387(10). 991-1000. doi: 10.1007/s00210-014-1016-y.
- Kalra M.G., Higgins K.E., Perez E.D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am. Fam. Physician*. 2016 Jul 1. 94(1). 24-31.
- Marazzi P.J. Strepsils anaesthetic lozenges versus control Strepsils lozenges in the relief of moderate-to-severe sore throat: a double-blind, crossover, multiple-dose, randomized study. London: Royal Society of Medicine Press, 2008.
- Matthews D., Atkinson R., Shephard A. Spectrum of bactericidal action of amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol lozenges against oropharyngeal organisms implicated in pharyngitis. *Int. J. Gen. Med*. 2018 Nov 28. 11. 451-456. doi: 10.2147/IJGM.S184406.
- McNally D., Simpson M., Morris C., Shephard A., Goulder M. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int. J. Clin. Pract*. 2010 Jan. 64(2). 194-207. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02230.x.
- Morokutti-Kurz M., Graf C., Prieschl-Grassauer E. Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol, hexylresorcinol, or carra-genan lozenges as active treatments for sore throat. *Int. J. Gen. Med*. 2017 Feb 28. 10. 53-60. doi: 10.2147/IJGM.S120665.
- Oxford J.S., Lambkin R., Gibb I., Balasingam S., Chan C., Catchpole A. A throat lozenge containing amyl meta cresol and dichlorobenzyl alcohol has a direct virucidal effect on respiratory syncytial virus, influenza A and SARS-CoV. *Antivir. Chem. Chemother*. 2005. 16(2). 129-34. DOI: 10.1177/095632020501600205.
- Regoli M., Chiappini E., Bonsignori F., Galli L., de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital. J. Pediatr*. 2011 Jan 31. 37. 10. doi: 10.1186/1824-7288-37-10.
- Shephard A., Zybeshari S. Virucidal action of sore throat lozenges against respiratory viruses parainfluenza type 3 and cytomegalovirus. *Antiviral. Res*. 2015 Nov. 123. 158-62. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.09.012.
- Tan T.W., Chen B.C., Tan H.L., Chang C.M. Effectiveness of amylmetacresol and 2,4-dichlorobenzyl alcohol throat lozenges in patients with acute sore throat due to upper respiratory tract infection: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev. Implement Rep*. 2017 Apr. 15(4). 862-872. doi: 10.11124/JBISIR-2016-003034.
- Vazquez M.N., Sanders J.E. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis and associated complications. *Pediatr. Emerg. Med. Pract*. 2017 Dec. 14(12). 1-20.
- Wade A.G., Morris C., Shephard A., Crawford G.M., Goulder M.A. A multicentre, randomised, double-blind, single-dose study assessing the efficacy of AMC/DCBA Warm lozenge or AMC/DCBA Cool lozenge in the relief of acute sore throat. *BMC Fam. Pract*. 2011 Feb 18. 12. 6. doi: 10.1186/1471-2296-12-6.
- Wade A.G. A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multiple-dose study of the efficacy of Strepsils lozenges in the relief of acute sore throat. London: Royal Society of Medicine Press, 2008.
- Weber R. Pharyngitis. *Prim Care*. 2014 Mar. 41(1). 91-8. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.010.
- Weckmann G., Hauptmann-Voß A., Baumeister S.E., Klötzer C., Chenot J.F. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract*. 2017 Oct. 71(10). doi: 10.1111/ijcp.13002.
- Wessels M.R. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N. Engl. J. Med*. 2011 Feb 17. 364(7). 648-55. doi: 10.1056/NEJMc1009126.
- Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clin. Microbiol. Rev*. 2017 Jul. 30(3). 827-860. doi: 10.1128/CMR.00112-16.

Отримано/Received 08.01.2020

Рецензовано/Revised 17.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2020 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

N.M. Tokarieva, PhD, Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е., Токарева Н.М.

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

Местное лечение фарингита у детей

Резюме. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) в структуре общей заболеваемости занимают первое место, что подтверждено информационными бюллетенями Всемирной организации здравоохранения, и сегодня остаются серьезной проблемой для здравоохранения и экономики различных государств, поэтому рациональный подход к их лечению является важным для каждого практикующего педиатра. В этиологической структуре ОРЗ каждые 15–20 лет происходят существенные изменения структуры основных возбудителей, что, несомненно, существенно влияет на существующие диагностические и терапевтические мероприятия по лечению ОРЗ. Практически при любой этиологии заболевания в клинической картине будут присутствовать симптомы фарингита и тонзиллофарингита. Проблема эффективного лечения и предупреждения острых респираторных вирусных инфекций актуальна во всем мире, что связано с их значительной распространенностью, склонностью к рекуррентному течению и значительными материальными затратами на лечение. Ос-

новным критерием выбора терапии является минимизация медикаментозной нагрузки при достаточной эффективности лечения. Учитывая сложность выбора препарата для назначения этиотропной терапии при лечении острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей, особое значение приобретают препараты, которые способны оказывать местный противовоспалительный и саногенетический эффект. Наиболее целесообразно применение комбинированных препаратов, оказывающих комплексное (антимикробное, противовоспалительное и обезболивающее) действие одновременно. В статье представлены современные исследования, а также опыт практикующих педиатров по выбору оптимальной лекарственной формы местного антибактериального препарата для детей старше шестилетнего возраста при лечении инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания; комбинированные препараты; Стрепсиле®; тонзиллофарингит; фарингиты

A.E. Abaturov, N.M. Tokarieva

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Local treatment of pharyngitis in children

Abstract. Acute respiratory diseases (ARDs) rank first in the structure of the total incidence as confirmed by the World Health Organization newsletters, and remain a serious problem for the healthcare and economy of different countries nowadays. Therefore, a rational approach to their treatment is important for each practicing pediatrician. Every 15–20 years, there are major changes in the structure of the main pathogens taking place in the etiologic structure of ARDs, which undoubtedly has a significant effect on the existing diagnostic and therapeutic measures for the treatment of ARDs. Clinical presentation of the disease of almost any etiology includes symptoms of pharyngitis and tonsillopharyngitis. The issue of effective treatment and prevention of acute respiratory viral infections is relevant worldwide due to the high prevalence, tendency to recurrent course and significant expenses on treatment.

The main criterion for the choice of therapy is minimization of medical burden along with sufficient effectiveness of the treatment. Given the challenging choice of drugs prescribed as etiotropic therapy in the treatment of acute upper respiratory diseases in children, drugs having local anti-inflammatory and sanogenetic effects are of particular importance. The use of combination drugs is most expedient as they have a comprehensive (antimicrobial, anti-inflammatory and painkilling) effect at the same time. The article presents modern researches, as well as experience of practicing pediatricians on the choice of an optimal form of local antibacterial drugs for children of 6 years of age and older in the treatment of upper respiratory tract infections in pediatric patients.

Keywords: acute respiratory diseases; combined drugs; Strepsils®; tonsillopharyngitis; pharyngitis

Strepsils®

ПЕРША ДОПОМОГА ПРИ БОЛЮ У ГОРЛІ
Рекомендовано дорослим і дітям від 6 років¹



1. Інструкція для медичного застосування препарату Стрепсілс® для Дітей 6+ Р.П. UA/13607/01/01, Наказ МОЗ України № 629 від 21.03.2019 із змінами.
Стрепсілс® з Медом та Лимоном, Стрепсілс® Оригінальний, Стрепсілс® без цукру, зі смаком лимона, Стрепсілс® для Дітей 6+, льодяники, 1 льодяник містить: 2,4-дихлорбензиловий спирт 1,2 мг, амілметакрезол 0,6 мг, левоментолу 8 мг. **Стрепсілс® з Ментолом та Евкаліптом,** льодяники, 1 льодяник містить: 2,4-дихлорбензиловий спирт 1,2 мг, амілметакрезол 0,6 мг, натрію аскорбат 74,9 мг, аскорбінова кислота 33,5 мг. **Показання:** Стрепсілс® з Медом та Лимоном, Стрепсілс® Оригінальний, Стрепсілс® з вітаміном С зі смаком апельсина: симптоматичне лікування інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та глотки. Стрепсілс® без цукру, зі смаком лимона, Стрепсілс® для Дітей 6+: як антисептичний препарат для полегшення гострого болю у горлі. Стрепсілс® з Ментолом та Евкаліптом: симптоматичне лікування інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та глотки; перших симптомів застуди, що супроводжуються болем у горлі та закладеністю носа. **Протипоказання, побічні ефекти:** детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Категорія відпуску: без рецепта. Стрепсілс® з Медом та Лимоном: Р.П. UA/6479/01/01, Наказ МОЗ України № 798 від 14.07.2017 із змінами; Стрепсілс® Оригінальний: Р.П. UA/6479/01/01, Наказ МОЗ України № 798 від 14.07.2017 із змінами; Стрепсілс® з Ментолом та Евкаліптом: Р.П. UA/6401/01/01, Наказ МОЗ України № 798 від 14.07.2017 із змінами; Стрепсілс® з вітаміном С зі смаком апельсина: Р.П. UA/7436/01/01, Наказ МОЗ України № 921 від 09.08.17 із змінами; Стрепсілс® без цукру, зі смаком лимона: Р.П. UA/4927/01/01, Наказ МОЗ України № 730 від 19.07.2016 із змінами; Стрепсілс® для Дітей 6+: Р.П. UA/13607/01/01, Наказ МОЗ України № 629 від 21.03.2019 із змінами. **Виробник:** Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Ноттінгем сайт, Тейн Роуд, Ноттінгем, NG90 2DB, Велика Британія. **Представник заявника в Україні:** ТОВ «РЕКІТТ БЕНКІЗЕР УКРАЇНА», Україна, 04073, Київ, пр. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38(044) 390 50 41. **У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за тел.:** 0 800 300 338 або за електронною адресою: contact_ua@rb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків з мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора.

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

Лінійка нейроадаптогенів* для гармонізації діяльності нервової системи



- ✓ Сприяє нормалізації нервово-психічної діяльності;
- ✓ Сприяє підвищенню розумової та фізичної працездатності;
- ✓ Сприяє поліпшенню пам'яті та здатності до навчання.
- ✓ Сприяє зменшенню емоційного збудження;
- ✓ Сприяє зниженню тривожності і нервово-м'язової збудливості;
- ✓ Сприяє покращенню засинання і нормалізації сну.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Kogivis. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: аспаратину моногідрат – 35 мг (мг); DL-фосфосерин – 35 мг (мг); N-ацетил-L-глутамін – 32,5 мг (мг); вітамін B6 – 0,75 мг (мг), допоміжні речовини: сахароза; загущувач: кантанова камедь; консервант: каолі сорбат; натуральний ароматизатор: «банан»; антиоксиданти: аскорбінова кислота, лимонна кислота; вода очищена. Упаковка: сироп, 100 мл ± 5 %. Показання: синдром дефіциту уваги і гіперактивності, когнітивні порушення, затримка розвитку мовлення, затримка розумового та фізичного розвитку. Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 2,5 мл 2 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 5 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 5 мл 2-3 рази на добу. Рекомендований термін споживання 10 днів. Курс прийому можна повторити через 20 днів.

Silenta. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: шират млітню – 278,2 мг (мг) (в тому числі млітню – 30 мг (мг)); сухий екстракт квіток ромашки аптечної (Matricaria chamomilla L.) – 80 мг (мг); сухий екстракт листя меліси лікарської (Melissa officinalis L.) – 50 мг (мг); L-триптофан – 50 мг (мг); сухий екстракт суцвіт'я латвійської широкостиглої (Pilea platyphylla Scop.) – 20 мг (мг), допоміжні речовини: фруктоза; стабілізатор: гліцерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: кантанова камедь; консерванти: натрію бензоат, каолі сорбат; натуральний ароматизатор: «вишня»; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл ± 5 %. Показання: компоненти, які входять до складу Сіленти, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротизм і невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротизми різноманітного походження, вегетосудинна дистонія, порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання). Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 5 мл 2-3 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 10 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 15 мл 2 рази на добу. Рекомендований термін споживання 14 днів. Курс прийому можна повторити через два тижні. Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Без ГМО. Більш детальна інформація вказана у листку-вкладці до сиропу Kogivis та сиропу Silenta. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Науково-експертна оцінка (Kogivis) № 53 від 24.05.18; Науково-експертна оцінка (Silenta) № 52 від 24.05.18.

Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Перрері Фармацевтіні С.р.л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Пескантіна, Верона (VR), Італія / Perrery Farmaceutici S.r.l. Corso San Lorenzo 1 – 37026 Pescantina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: ТОВ «ЗДРАВО», Україна, 04114, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, офіс, тел. (044) 503-78-68 *Бухановська Т. М., Кухта Н. М. Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини // Здоров'я дитини. - 2018 - Т. 13, № 5.

БЕЗКОШТОВНА
ГАРЯЧА ЛІНІЯ
Будні: 9:00 - 18:00



0 800-500 1320

zdravo
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГ

УДК 616.839-008.6-053.2-092-08

Хайтович М.В.

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

Ортостатична інтолерантність у дітей: сучасні підходи до патогенетичної терапії

Резюме. Клінічними проявами ортостатичної інтолерантності в дітей є ортостатична гіпотензія, синдром постуральної тахікардії, пре- і синкопальні стани. У патогенезі ортостатичної гіпотензії ключову роль відіграє недостатність барорецепторної чутливості й норадренергічної нейротрансмісії, тоді як синдром постуральної тахікардії є відображенням підвищеної симпатичної активності й низки коморбідних станів (синдром хронічної втоми, гастроінтестинальні й алергічні розлади, тривожність тощо). Лікування ортостатичної інтолерантності включає дотримання питного режиму, зміни фізичної активності. Встановлено доцільність застосування препарату Когівіс у дітей із проявами ортостатичної гіпотензії і препарату Сілента в дітей із синдромом постуральної тахікардії.

Ключові слова: ортостатична інтолерантність; діти; патогенетична терапія; Сілента; Когівіс

Вступ

У наш час пресинкопальні й синкопальні стани, що є проявом вегетативної дисфункції (ВД) унаслідок ортостатичної інтолерантності (нестійкості), зустрічаються в 40 % населення, причому в половині — протягом підліткового періоду, найчастіше — у віці 15 років [9, 32]. Ці стани суттєво дезадаптують дітей і їхніх батьків [38]. Частіше ортостатична інтолерантність відмічається в дівчаток [8], у 5–10 разів більше — у пацієнтів з еозинофіліїними гастроінтестинальними розладами, ніж у загальній популяції [19].

Слід зазначити, що пацієнту із симптомами ортостатичної інтолерантності діагноз встановлюється через 6–72 міс. (у середньому через 24 міс.), половині пацієнтів — через 1–3 роки [16].

Серед основних клінічних форм ортостатичної інтолерантності — початкова ортостатична гіпотензія (ОГ), що відмічається переважно в юному віці; істинна ортостатична гіпотензія (нейрогенна й ненейрогенна); вазовагальні синкопе; синдром постуральної тахікардії (СПОТ) [30, 32].

ОГ — зниження систолічного артеріального тиску (АТ) ≥ 20 мм рт.ст. і/або діастолічного артеріального тиску ≥ 10 мм рт.ст. без підвищення частоти серцевих

скорочень (ЧСС) протягом 3 хвилин після переходу у вертикальне положення [8] з положення лежачи або нахилу голови не менше ніж 60° при виконанні тилт-тесту [17].

У 2018 р. робочою групою з діагностики й лікування синкопальних станів Європейського кардіологічного товариства критерії ОГ були доповнені — зниження систолічного АТ < 90 мм рт.ст., особливо в пацієнтів із систолічним АТ у положенні лежачи на спині < 110 мм рт.ст. [12].

ОГ є кардинальним проявом ВД унаслідок недостатнього контролю ВНС за постуральним гомеостазом [16].

СПОТ — клінічно гетерогенний розлад, що триває понад 3 міс., зі складними патофізіологічними механізмами, що маніфестує симптомами ортостатичної інтолерантності, зокрема ортостатичною тахікардією (збільшення ЧСС при переході в ортоположення як мінімум на 30 уд/хв або наявність ЧСС понад 120 уд/хв при тривалому стоянні) без ортостатичної гіпотензії [8, 11, 23, 41].

Вважається, що критерієм СПОТ у підлітків є наявність симптомів ортостатичної інтолерантності та ВД при збільшенні ЧСС ≥ 40 уд/хв при використан-

ні тилт-тесту [10]. Однак при вивченні особливостей СПОТ у підлітків встановлено, що в групах пацієнтів, у яких ЧСС збільшилась в ортоположенні на 30–39 уд/хв і ≥ 40 уд/хв або ЧСС понад 120 уд/хв при тривалому стоянні, частота й прояви основних 28 симптомів СПОТ практично не відрізнялись [10].

Етіологія та патогенез

У нормі в сидячому положенні близько 30 % крові знаходиться в грудній клітці, при переході з горизонтального положення у вертикальне відбувається гравітаційно обумовлений перерозподіл об'єму крові, 10–15 % її депонується у венах нижніх кінцівок, у результаті чого зменшуються венозне повернення до серця, на 20 % знижується ударний об'єм. Швидкість мозкового кровотоку при цьому уповільнюється на 3–12 %, частково через зниження на 20 мм рт. тиску церебральної перфузії [13].

Ці гемодинамічні зміни провокують компенсаторну рефлекторну активацію барорецепторів (дуги аорти, каротидних синусів, серця, легеневих судин), яка, у свою чергу, обумовлює рефлекторне посилення симпатичної і пригнічення парасимпатичної іннервації. У результаті звужуються резистивні та ємнісні судини у вісцеральному, шкірно-м'язовому й нирковому судинних руслах. Це спричинює незначне зниження систолічного й незначне підвищення діастолічного АТ на фоні помірного зростання ЧСС. Саме системна вазоконстрикція є ключовим механізмом підтримки АТ у вертикальному положенні, більш значущим, ніж збільшення ЧСС. Крім вегетативної нервової системи (ВНС), у регулюванні ортостазу бере участь і ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Нормальна адаптивна відповідь на перехід у вертикальне положення триває приблизно 60 с. Більш тривалі гемодинамічні зміни в ортостазі вважаються патологічними.

Порушення механізмів адаптації до вертикального положення призводить до ортостатичної інтолерантності. Серед причин — зміни норадренергічної нейротрансмісії, при цьому постгангліонарні симпатичні нейрони не виділяють достатньої кількості норадреналіну. Це призводить до порушення вазоконстрикції, неадекватного приросту ЧСС і зниження

об'єму циркулюючої крові. Зокрема, барорефлекторна недостатність лежить в основі неадекватних змін АТ (наприклад, зниження АТ у спеку або в жарких приміщеннях, при фізичному навантаженні, у тому числі при ортостатичному стресі).

Суттєве зниження АТ безпосередньо після вставання відображає невідповідність між серцевим викидом і периферичним судинним опором, для підтримки хвилинного об'єму крові даний стан швидко компенсується збільшенням ЧСС. Некомпенсована ОГ викликає церебральну гіперперфузію, спричиняючи запаморочення або втрату свідомості [33]. Синкопальні стани в дітей є результатом переважно неадекватної реакції на ортостатичний стрес унаслідок гіперперфузії головного мозку через недостатні компенсаторні можливості ВНС [9]. Зміни ВНС можуть відбуватися під впливом вірусної інфекції, вакцинації, травми, оперативного втручання, психосоціального стресу тощо [16]. Суттєві порушення вегетативного забезпечення діяльності у дітей відмічаються в несприятливі метеодні [1, 2]. Лікарські засоби, що пригнічують симпатичну активацію судин, наприклад нейрорептики або інгібітори моноаміноксидази, також викликають ОГ [22, 40].

Описано три основні патологічні механізми СПОТ (рис. 1): автоімунні розлади, ненормальна підвищена симпатична активність і вивільнення катехоламінів або симпатична денервація, що веде до центральної гіповолемії і рефлекторної тахікардії [8, 16]. Також у пацієнтів зі СПОТ виявляється знижена загальна барорефлекторна чутливість [20] і зменшення серцевого викиду [34]. У пацієнтів наявний як мінімум один із цих механізмів [23].

Серед проявів коморбідності СПОТ (дані стани роблять внесок у перебіг ортостатичної інтолерантності) — синдром хронічної втоми [37], хронічне порушення відпочинку, швидка втрата маси тіла, синдром гіпермобільності, тривожність, гастроінтестинальні розлади тощо [32] (рис. 2). У більшості пацієнтів зі СПОТ відмічається когнітивна дисфункція, зокрема зниження уваги й робочої пам'яті [29].

У пацієнтів з ортостатичною інтолерантністю без тахікардії та ортостатичної гіпотензії виявляють гіпокапічну церебральну гіперперфузію в ортоположенні [26].

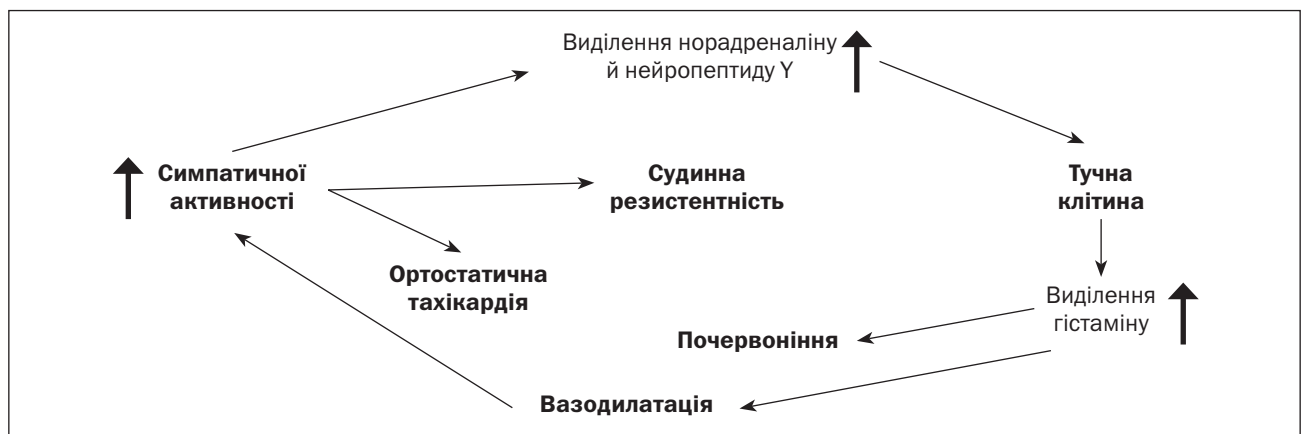


Рисунок 1. Механізм розвитку синдрому ортостатичної (постуральної) тахікардії

Клініка

ОГ може супроводжуватися симптомами, а може бути безсимптомною. Основні клінічні прояви ортостатичної інтолерантності — головокружіння, головний біль, біль у грудній клітці, слабкість, швидка втомлюваність, збліднення обличчя, пре- і синкопальні стани [38]. Причому такі симптоми, як запаморочення, тахікардія, пре- і синкопе, головний біль, проблеми з концентрацією уваги, відмічаються більше ніж у 90 % пацієнтів.

Також пацієнти часто відмічають зниження фізичної працездатності, затуманення голови, порушення дихання, гастроінтестинальні розлади й м'язово-скелетний біль [15], слабкість у нижніх кінцівках («ватність» ніг), нечіткість (розпливчастість) зору, «мушки» перед очима, нудоту, біль у ділянці шиї, що поширюється на субокципітальні зони, задню поверхню шиї і плечі, ортостатичну задишку [17].

Втрата свідомості при ОГ зазвичай відбувається поступово, але може виникнути й раптово.

Напади серцебиття також є частим симптомом ОГ і пресинкопальних станів. Обстеження 142 дітей віком у середньому $10,12 \pm 2,88$ року із серцебиттям неясної природи показало, що в 79 дітей (55,6 %) серцебиття пояснюється порушенням функцій ВНС. Серед цих пацієнтів у 38 (48,1 %) виявлена ОГ, у 36 (45,6 %) — вазовагальні синкопе вазодепресивного типу, у 5 (6,3 %) — вазовагальні синкопе змішаного типу [18].

Для діагностики пацієнтів із пресинкопальними станами й ортостатичною інтолерантністю високоінформативні кардіоваскулярні вегетативні тести [39]. Серед найбільш чутливих і специфічних методів діагностики — активна кліноортостатична проба (КОП). Нормальна реакція на КОП визначається відсутністю скарг, підвищенням ЧСС на 20–40 % від початкової, збільшенням систолічного й діастолічного

АТ не більше ніж на 5–15 % (залежно від початкового). Зниження пульсового АТ у процесі ортостатичної проби не перевищує 50 %. На 3–4-й хвилині після дослідження показники в практично здорових дітей повертаються до вихідних цифр. Виділяють 5 патологічних варіантів реакції гемодинаміки на проведення КОП: із надмірним включенням симпатoadреналової системи (гіперсимпатикотонічний), із недостатнім включенням симпатoadреналової системи (асимпатикотонічний, гіпердіастолічний), змішані варіанти (симптоастенічний, астеносимпатичний) [2].

Для діагностики ВД, особливо синкопальних станів, останнім часом використовують тилт-тест (від англійського *tilt* — «нахил»). Проба є чутливою і достатньо легко відтворюється, вона проводиться в добре провітрюваному приміщенні не раніше ніж через 1,5–2 години після вживання їжі. Пробі передують 15-хвилинний відпочинок пацієнта в положенні лежачи на спині на спеціальному поворотному столі, пристебнутого спеціальним ремнем безпеки, із закріпленими нижніми кінцівками. Потім стіл із пацієнтом переводиться у вертикальне положення (під кутом 60° щодо горизонтальної площини), ноги при цьому перебувають унизу. Під час проби впродовж 30 хвилин або до появи симптомів нездужання обстежуваний перебуває в розслабленому стані. Після закінчення проби пацієнта повертають у вихідне горизонтальне положення [2]. Тилт-тест корисний для визначення недостатності симпатичної норадренергічної системи [14]. Також застосовують тест із нахилом голови (*head-up tilt test*), тест із нахилом голови з медикаментозною провокацією. Доведено, що тест із нахилом голови підтверджує наявність ВД у підлітків із функціональними розладами травного тракту (порушенням моторики, румінацією, вісцеральною гіпералгезією) [42] і хронічною нудотою [36].

Визначення АТ і ЧСС в ортоположенні є важливим діагностичним методом скринінгу й реєстрації ОГ і СПОТ [21]. Діагностичні критерії ортостатичної інтолерантності: а) 5 і більше епізодів; б) ортостатична гіпотензія, СПОТ або синкопе при стоянні або під час тилт-тесту; в) не є проявом іншого захворювання або розладу. Вірогідні критерії ортостатичної інтолерантності: а) 5 і більше епізодів; б) принаймні один із симптомів: генералізована слабкість/швидка втомлюваність, труднощі з концентрацією уваги або мисленням, тахікардія/серцебиття; в) не є проявом іншого захворювання або розладу [21].

Доведено, що тривалість симптомів і зниження максимальної ЧСС у вертикальному положенні є незалежними показниками ризику тяжкого перебігу [35].

Лікування

Для цілеспрямованого лікування важливо встановити основний діагноз. Передусім слід виключити причини, не пов'язані з ураженням нервової системи (наприклад, крововтрата, зневоднення, серцево-судинні й ендокринні порушення), і виявити ознаки первинних вегетативних порушень і вегетативних



Рисунок 2. Коморбідність синдрому постуральної тахікардії

Примітки: СХВ — синдром хронічної втоми; ШКТ — шлунково-кишковий тракт

периферичних нейропатій. Велике значення мають психотерапія і кінезитерапія [4].

Пацієнти з ОГ повинні бути ознайомлені з низкою простих заходів, що застосовуються при загостренні симптоматики. Рекомендують вести щоденник АТ, регулярно його вимірювати й відмічати симптоми, що з'являються при зміні положення тіла або після прийому їжі. При медикаментозно індукованій ОГ необхідно скоригувати фармакотерапію. Терапія ОГ може бути направлена також на збільшення надходження натрію, уникання швидких постуральних змін, використання еластичного одягу, споживання достатньої кількості води (дотримання питного режиму) [24].

Для розробки ефективних методів лікування СПОТ важливо усвідомлювати багатофакторність патогенезу і роль коморбідних станів [28]. Велике значення має освіта пацієнтів із проблем СПОТ [8]. Перша лінія лікування СПОТ — адекватне споживання води й солі, фізичні вправи [37]. Встановлено, що оральна регідратация в пацієнтів із СПОТ підвищує церебральний кровотік і покращує ортостатичну толерантність [25], зменшує когнітивний дефіцит [29].

За результатами низки досліджень доведено роль фізичного навантаження в корекції вегетативного забезпечення в дітей [15, 27, 31].

На даний час відсутній золотий стандарт фармакотерапії ортостатичної інтолерантності в дітей, застосування фармакотерапії є покращення якості життя пацієнтів [37]. У дорослих пацієнтів при певних типах ОГ застосовують симпатоміметики, бета-блокатори [33]. Використання антидепресантів не було ефективним. Так, через 4 години сертралін викликав у пацієнтів із СПОТ виражений пресорний ефект: вірогідно вищим порівняно з плацебо в сидячому положенні був систолічний АТ (106 ± 12 мм рт.ст. проти 101 ± 8 мм рт.ст., $p = 0,041$), діастолічний АТ (72 ± 8 мм рт.ст. проти 69 ± 8 мм рт.ст., $p = 0,022$), середній АТ (86 ± 9 мм рт.ст. проти 81 ± 9 мм рт.ст., $p = 0,007$), але це не знижувало ЧСС в ортоположенні й не покращувало симптоми СПОТ [24]. Досліджується ефективність лікарських засобів, що контролюють серцевий ритм, підвищують периферичну вазоконстрикцію і внутрішньосудинний об'єм [15]. Терапія інсомнії була більш ефективною в дівчаток-підлітків [10].

У низці досліджень було встановлено роль амінокислот, седативних фітозасобів, вітаміну B_6 і препаратів магнію в покращанні вегетативного забезпечення діяльності за даними КОП [3]. Так, 58 дітей віком 6–9 років із ВД вживали протягом 2 тижнів препарати Когівіс (група I — 28 дітей) по 5 мл 2 рази на добу і Сілента (група II — 30 дітей) по 10 мл 2 рази на добу (сиropи виробництва Perrery Farmaceutici S.r.l., Італія). Когівіс містить по 35 мг аспарагіну моногідрату й DL-фосфосерину, 32,5 мг N-ацетил-L-глутаміну, 0,75 мг вітаміну B_6 ; Сілента — 50 мг L-триптофану, 278,2 мг цитрату магнію (у тому числі магнію 30 мг) і сухі екстракти квіток ромашки аптечної, листя меліси лікарської, суцвіть липи широколистої. У наших

попередніх роботах [5, 6] описано механізм впливу компонентів даних препаратів.

Зокрема, відомо, що глутамін — заміна найпоширеніша вільна амінокислота, що містить не один, а два атоми азоту, тому є матеріалом для побудови амінокислот в організмі, а крім того, є попередником головних збуджуючих та інгібуючих нейротрансмітерів мозку, а також відіграє ключову роль у регуляції синтезу глутатіону, а отже, в антиоксидантному захисті. Аспарагінова кислота забезпечує нейронну збудливість через аспарагін-зв'язане глікозилювання каналів T-типу. DL-фосфосерин бере участь в активації, регенерації і диференціюванні нейронів; синтезі й вивільненні нейромедіаторів, знижує вироблення стресового гормону кортизолу в надниркових залозах. Піридоксин сприяє функціонуванню гіпокампу [5].

Магній, будучи антагоністом глутаматного рецептора, завдяки зменшенню інтенсивності оксидативного стресу й нейронального апоптозу відіграє важливу нейропротекторну роль. L-триптофан забезпечує утворення нікотинамідних коферментів, серотоніну, мелатоніну і за рахунок цього зменшує прояви оксидативного стресу, стрес-реактивність, тривожність, імпульсивність, регулює добові ритми. Комбінація екстрактів квіток ромашки аптечної, листя меліси лікарської, суцвіть липи широколистої гармонізує баланс збудливих і гальмівних процесів у центральній нервовій системі; зменшує психоемоційне напруження, дратівливість, страхи, тривожність, психовегетативні прояви [6].

Через 1 міс. лікування препаратами Когівіс і Сілента в дітей відмічено нормалізацію об'ємного кровотоку й тонуусу церебральних судин (у 39,7 і 70,5 % пацієнтів відповідно), венозного відтоку (у 49,9 %), мікроциркуляції (у 33,8 %), згідно з даними КОП, з 22 до 60 % зросла кількість дітей із нормальним вегетативним забезпеченням діяльності, тобто зникли прояви ортостатичної інтолерантності. Найбільш виражена позитивна динаміка соматичного й вегетативного статусу після прийому Сіленти відмічалась у дітей із гіперсимпатикотонічною реактивністю (схильність до СПОТ), тоді як у групі дітей, які приймали Когівіс, найкраща відповідь на лікування була при асимпатикотонічній вегетативній реактивності (схильність до ОГ). Автори рекомендують за наявності в пацієнтів ваготонії вихідного вегетативного тонуусу розпочинати корекцію з препарату Когівіс, а за наявності симпатикотонії — з препарату Сілента.

Висновки

Отже, у дітей і підлітків із ВД часто відмічається ортостатична інтолерантність. Її клінічними проявами є ОГ, СПОТ, пре- і синкопальні стани. У патогенезі ОГ ключову роль відіграє недостатність барорецепторної чутливості й норадренергічної нейротрансмісії, тоді як СПОТ є відображенням підвищеної симпатичної активності й низки коморбідних станів (синдром хронічної втоми, гастроінтестинальні й алергічні розлади, тривожність тощо). Лікування ортостатичної

інтолерантності включає достатній питний режим, зміни фізичної активності. Встановлено доцільність застосування препарату Когівіс у дітей із проявами ОГ і препарату Сілента — у дітей зі СПОТ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бурлай В.Г., Кухта Н.М., Місюра Л.І. та ін. *Вегетативні дисфункції у дітей: підсумки проведених досліджень. Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2006. № 2. С. 24-27.
2. *Вегетативні дисфункції у дітей: навчальний посібник / В.Г. Майданник, О.І. Сміян, Т.П. Бинда, Н.О. Савельєва-Кулик. Суми: Сумський державний університет, 2014. 186 с.*
3. Квашина Л.В., Майдан І.С., Ігнатова Т.Б. Можливі шляхи корекції порушень вегетативного гомеостазу в дітей молодшого шкільного віку. *Здоров'я дитини.* 2019. Т. 14. № 2. С. 2-7.
4. Хайтович М.В. *Ефективність психотерапії та релаксаційної гімнастики в комплексному лікуванні вегетативних дисфункцій у дітей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 1996. 25 с.*
5. Хайтович М.В. Когнітивна дисфункція у дітей: можливості фармакологічної корекції із застосуванням комплексу амінокислот та вітаміну В₆. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2019. Т. 103. № 3. С. 32-37.
6. Хайтович М.В. Фармакологічна корекція стрес-індукованих вегетативних порушень та інсомнії у дітей. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2018. Т. 102. № 8. С. 38-43.
7. Хайтович М.В., Бурлай В.Г., Місюра Л.І., Клець Т.Д. *Особливості вегетативного гомеостазу у несприятливій метеодні. Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 1997. № 3. С. 42-43.
8. Åberg I., Mattsson G., Magnusson P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Lakartidningen.* 2018. 115. pii: FAUW.
9. Arnold A.C., Ng J., Lei L., Raj S.R. Autonomic Dysfunction in Cardiology: Pathophysiology, Investigation, and Management. *Can. J. Cardiol.* 2017. Vol. 33. № 12. P. 1524-1534.
10. Boris J.R., Bernadzikowski T. Utilisation of medications to reduce symptoms in children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Cardiol. Young.* 2018. Vol. 28. № 12. P. 1386-1392.
11. Boris J.R., Huang J., Bernadzikowski T. Orthostatic heart rate does not predict symptomatic burden in pediatric patients with chronic orthostatic intolerance. *Clin. Auton. Res.* 2019. Epub ahead of print.
12. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart. J.* 2018. Vol. 39. № 21. P. 1883-1948.
13. Carey B.J., Manktelow B.N., Panerai R.B., Potter J.F. Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 898-902.
14. Cheshire W.P. Jr, Goldstein D.S. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin. Auton. Res.* 2019. Vol. 29. № 2. P. 215-230.
15. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J. Intern. Med.* 2019. Vol. 285. № 4. P. 352-366.
16. Fedorowski A., Ricci F., Sutton R. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Kardiol. Pol.* 2019. [Epub ahead of print].
17. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011. Vol. 21. № 2. P. 69-72.
18. Gan T., Wu L., Zou R. et al. Relationship between unexplained palpitation in children and head-up tilt test. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018. Vol. 43. № 3. P. 282-286.
19. Huang K.Z., Dellon E.S. Increased prevalence of autonomic dysfunction due to postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2019. Vol. 28. № 1. P. 47-51.
20. Jacob G., Diedrich L., Sato K. et al. Vagal and Sympathetic Function in Neuropathic Postural Tachycardia Syndrome. *Hypertension.* 2019. Vol. 73. № 5. P. 1087-1096.
21. Kim H.A., Bisdorff A., Bronstein A.M. et al. Hemodynamic orthostatic dizziness/vertigo: Diagnostic criteria. *J. Vestib. Res.* 2019. Vol. 29. № 2-3. P. 45-56.
22. Leung J.Y., Barr A.M., Procyshyn R.M. et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 135. № 2. P. 113-122.
23. Mar P.L., Raj S.R. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annu Rev. Med.* 2019. [Epub ahead of print].
24. Mar P.L., Raj V., Black B.K. et al. Acute hemodynamic effects of a selective serotonin reuptake inhibitor in postural tachycardia syndrome: a randomized, crossover trial. *J. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 28. № 2. P. 155-161.
25. Medow M.S., Guber K., Chokshi S. et al. The Benefits of Oral Rehydration on Orthostatic Intolerance in Children with Postural Tachycardia Syndrome. *J. Pediatr.* 2019. Vol. 214. P. 96-102.
26. Novak P. Hypocapnic cerebral hypoperfusion: A biomarker of orthostatic intolerance. *PLoS One.* 2018. Vol. 13. № 9. e0204419.
27. Oksanen P., Tulppo M.P., Auvinen J. et al. Associations of fitness and physical activity with orthostatic responses of heart rate and blood pressure at midlife. *Scand. J. Med. Sci Sports.* 2019. Vol. 29. № 6. P. 874-885.
28. Raj S.R., Robertson D. Moving from the present to the future of Postural Tachycardia Syndrome — What we need. *Auton. Neurosci.* 2018. Vol. 215. P. 126-128.
29. Rodriguez B., Zimmermann R., Gutbrod K. et al. Orthostatic Cognitive Dysfunction in Postural Tachycardia Syndrome After Rapid Water Drinking. *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 327.
30. Shaw B.H., Stiles L.E., Bourne K. et al. The face of postural tachycardia syndrome — insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J. Intern. Med.* 2019. Vol. 286. № 4. P. 438-448.
31. Speer K.E., Naumovski N., Semple S., McKune A.J. Lifestyle Modification for Enhancing Autonomic Cardiac Regulation in Children: The Role of Exercise. *Children (Basel).* 2019. Vol. 6 (11).
32. Stewart J.M., Boris J.R., Chelmsky G. et al. Pediatric Disorders of Orthostatic Intolerance. *Pediatrics.* 2018. Vol. 141. № 1. pii: e20171673.
33. Stumpf J.L., Mitrzyk B. Management of orthostatic hypotension. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1994. Vol. 51. № 5. P. 648-660.
34. Tao C.Y., Li H.X., Li X.Y. et al. Hemodynamic changes in standing-up test of children and adolescents with postural tachycardia syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019. Vol. 51. № 3. P. 414-421.
35. Tao C., Lu W., Lin J. et al. Long-Term Outcomes of Children and Adolescents With Postural Tachycardia Syndrome After Conventional Treatment. *Front. Pediatr.* 2019. Vol. 7. P. 261.
36. Wagoner A.L., Tarbell S.E., Shalhout H.A. et al. Chronic nausea and orthostatic intolerance: Diagnostic utility of orthostatic challenge duration, Nausea Profile Questionnaire, and neurohumoral measures. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018. Vol. 30. № 11. e13433.
37. van der Zalm T., Almsa J., van de Poll S.W.E. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a common but unfamiliar syndrome. *Neth. J. Med.* 2019. Vol. 77. № 1. P. 3-9.
38. Xu W.R., Liao Y., Jin H.F. et al. Progress in diagnosis and management of syncope in children. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017. Vol. 49. № 5. P. 756-759.
39. Yasa E., Ricci F., Holm H. et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction Is the Most Common Cause of Syncope in Paced Patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. № 6. P. 154.
40. Zandee W.T., Almsa J., Birkenhäger T.K. et al. Hypertension en orthostatic hypotension during use of monoamine oxidase (MAO) inhibitors. *Tijdschr. Psychiatr.* 2017. Vol. 59. № 6. P. 366-371.
41. Zhao S., Tran V.H. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.*
42. Zhang L.N., Moak J.P., Desbiens J. et al. Utility of Diagnostic Studies for Upper Gastrointestinal Symptoms in Children with Orthostatic Intolerance. *J. Pediatr.* 2019. Vol. 205. P. 138-144.

Отримано/Received 02.12.2019

Рецензовано/Revised 10.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2019 ■

Information about authors

M.V. Khaitovych, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; contact phone: +380503521786; ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Хайтович Н.В.

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

Ортостатическая интолерантность у детей: современные подходы к патогенетической терапии

Резюме. Клиническими проявлениями ортостатической интолерантности у детей являются ортостатическая гипотензия, синдром постуральной тахикардии, пре- и синкопальные состояния. В патогенезе ортостатической гипотензии ключевую роль играет недостаточность барорецепторной чувствительности и норадренергической нейротрансмиссии, тогда как синдром постуральной тахикардии является отражением повышенной симпатической активности и ряда коморбидных состояний (синдром хронической усталости,

гастроинтестинальные и аллергические расстройства, тревожность и т.д.). Лечение ортостатической интолерантности включает соблюдение питьевого режима, изменение физической активности. Установлена целесообразность применения препарата Когивис у детей с проявлениями ортостатической гипотензии и препарата Силента у детей с синдромом постуральной тахикардии.

Ключевые слова: ортостатическая интолерантность; дети; патогенетическая терапия

M.V. Khaytovich

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Orthostatic intolerance in children: modern approaches to pathogenetic therapy

Abstract. Clinical manifestations of orthostatic intolerance in children are orthostatic hypotension, postural tachycardia syndrome, pre- and syncope. In the pathogenesis of orthostatic hypotension, the key role is played by the lack of baroreceptor sensitivity and noradrenergic neurotransmission, whereas postural tachycardia syndrome is a reflection of increased sympathetic activity and a number of comorbid conditions (chronic fatigue syndrome, gastro-

intestinal and allergic disorders, anxiety). Treatment of orthostatic intolerance includes adequate drinking, changes in physical activity. The feasibility of the use of Cogivis in children with orthostatic hypotension and Silenta in children with postural tachycardia syndrome has been established.

Keywords: orthostatic intolerance; children; pathogenetic therapy; Silenta; Cogivis

Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати?

Резюме. У статті розглянуті функціональні порушення шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку. Частота функціональних гастроінтестинальних розладів є надзвичайно високою в усіх вікових групах, але в дітей раннього віку функціональні захворювання фактично є варіантом норми: найбільш часто практичному лікарю доводиться стикатися з функціональними порушеннями травлення саме в дітей раннього віку, що обумовлює підвищений інтерес педіатрів до їх етіології, патогенезу й терапії. Найбільш поширеними гастроінтестинальними порушеннями є дитячі кольки, зригування й запор — вони становлять більшу частину скарг, з якими батьки дітей першого року життя звертаються до педіатра. Незважаючи на те, що ці розлади не становлять великої небезпеки для життя і, як правило, не чинять істотного впливу на здоров'я дітей у майбутньому, вони значно впливають на якість життя, призводять до великої кількості невиправданих госпіталізацій, застосування надмірної фармакотерапії, порушують психологічний клімат у родині. Тому корекцію функціональних гастроінтестинальних розладів доцільно проводити не за допомогою медикаментів, а шляхом призначення продуктів функціонального харчування, зокрема замінників грудного молока, які отримують діти, що знаходяться на штучному вигодовуванні. Питання, пов'язані із застосуванням сумішей, що є замінниками грудного молока, особливо здатних коригувати малі травні дисфункції, є актуальною темою для обговорення клініцистів і лікарів педіатричного профілю.

Ключові слова: функціональні гастроінтестинальні розлади; Римські критерії; регургітація; малюкові кольки; запор; функціональне харчування

Не є секретом, що останніми роками на всіх конгресах, усіх конференціях, навіть негастроентерологічного профілю, велика увага приділяється питанням, пов'язаним із функціональними захворюваннями (ФЗ). Така цікавість саме до функціональної патології є цілком виправданою і зрозумілою: незважаючи на те, що функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту не становлять безпосередньої загрози для життя пацієнта, вони значною мірою знижують якість його життя. Крім того, ФЗ є досить універсальними — вони зачіпають усі прошарки суспільства незалежно від віку, статі, раси, віросповідання, соціально-економічного статусу, тобто не можна сказати, що є якийсь континент або якась соціальна чи етнічна група, яка б мала імунітет або захист від розвитку даної патології. Якщо до цього додати надзвичайну «яскравість» сприйняття больового синдрому (жодна органічна патологія

не дасть такої купи симптомів, як патологія функціональна) і мінливий патерн симптоматики, то стає зрозумілим, чому саме ці захворювання призводять до значних економічних втрат, і саме така характеристика функціональних гастроінтестинальних розладів (ФЗР) дає підставу віднести їх до класу соціально значущих захворювань.

З 2016 року світ має новий Римський консенсус: у рамках Американського тижня гастроентерології були подані оновлені Римські критерії IV перегляду, які пропонують новий алгоритм ведення дітей і дорослих із функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту і нове визначення функціональних порушень. Отже, на сьогодні існує декілька визначень ФЗР — від класичного визначення проф. Дроссмана, датованого ще 1994 роком, у якому «функціональні порушення — це різноманітна комбінація гастроінтес-

тинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень», до визначення, яке нам подав Римський консенсус IV перегляду: «ФГР — це розлади взаємодії «кишка — головний мозок» [1]. Безумовно, вразливість усіх визначень ФГР полягає в їх залежності від поточного рівня наших знань і можливостей методів дослідження, які не завжди дозволяють виявити ті чи інші структурні порушення, ставлячи під сумнів сам факт існування цієї групи захворювань.

Механізми формування функціональних порушень різноманітні й визначаються не тільки анатомо-фізіологічними особливостями, а й розладами вегетативної і гуморальної регуляції організму дитини. Як і раніше, окремо виділені функціональні порушення шлунково-кишкового тракту в новонароджених і дітей. Згідно з Римськими критеріями IV перегляду, до функціональних порушень у новонароджених і дітей раннього віку відносять дитячі відрижки, румінації, синдром циклічного блювання, дитячі кольки, функціональну діарею, дитячу дишезію, функціональний запор [2].

Частота функціональних гастроінтестинальних розладів є надзвичайно високою в усіх вікових групах, але в дітей раннього віку функціональні захворювання фактично є варіантом норми: найбільш часто практичному лікарю доводиться стикатися з функціональними порушеннями травлення саме в дітей раннього віку, що обумовлює підвищений інтерес педіатрів до їх етіології, патогенезу й терапії. Дані популяційних досліджень показують, що протягом першого року життя близько половини дітей мають хоча б один із симптомів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, таких як відрижки, кишкові кольки, запори, а нерідко — поєднання декількох симптомів. Згідно з даними літератури, саме ці розлади (зригування, відрижки, кишкові кольки, запори й метеоризм) лідирують і становлять 61,2 % від усіх малих травних дисфункцій [3, 4]. Ці патологічні стани є значною частиною скарг, з якими звертаються до педіатра протягом перших 6 місяців життя дитини, що, у свою чергу, часто призводить до госпіталізації, застосування лікарських препаратів, а також емоційної нестабільності в сім'ї.

У своїй повсякденній практиці ми кожного разу стикаємося з тим, що діагностика ФГР завжди викликає значні труднощі в практичних лікарів, часто призводячи до великої кількості непотрібних обстежень, а головне — до застосування нераціональної, надмірної фармакотерапії. Складно сказати, наскільки це є виправданим. Що стосується діагностики, то в дітей раннього віку при функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту, як правило, лабораторно-інструментальне обстеження не потрібне, діагностика заснована на скаргах матері й клінічних симптомах, наявних у дитини. Але завжди треба пам'ятати про те, що функціональні порушення шлунково-кишкового тракту зазвичай є діагнозом виключення, і в першу чергу необхідно виключити аномалії розвитку шлунково-кишкового тракту, хвороби обміну, інфекційні захворювання, патологію центральної нервової системи [5]. Що стосується лікування, то, якщо дивиться на

проблему очима експертів ESPGHAN (Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології), ФГР у ранніх вікових періодах зазвичай вважаються самовиліковними клінічними станами, що не потребують призначення терапії [6, 7].

Але в той же час надходить все більше даних про те, що функціональні гастроінтестинальні розлади, особливо інтенсивні, можуть мати вельми негативні віддалені наслідки. Наприклад, існує статистика, згідно з якою інфантильна колька багаторазово збільшує ймовірність розвитку мігрені у 8–10–13 років [8, 9]. За даними А. DeSantis (2007), тривалість занепокоєння дитини внаслідок кишкових кольок у ранньому віці вірогідно корелювала з порушеннями уваги й гіперактивністю в дітей у віці 3 і 8 років. У дітей, які мали кольки в грудному віці, у 3 роки порушення сну відзначалися в 3 рази частіше, ніж у дітей без таких [3, 10].

У літературі наводяться приклади того, що запор або дишезія, перенесені в ранньому віці, можуть призвести до розвитку тривалої вісцеральної гіперчутливості; що тяжкий гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР) у дітей є фактором ризику розвитку синдрому подразненого кишечника у віці 3–6 років і формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у віці понад 10 років [11–13] тощо. Тобто ФГР є самовиліковними клінічними станами, але водночас вони є ранніми травматичними станами, що в подальшому стають причиною різних захворювань. Тому, безумовно, неправильно було б ігнорувати проблеми функціональних гастроінтестинальних розладів у ранніх вікових періодах — корекція цих станів необхідна, але вона повинна бути адекватною, базуватися насамперед на evidence-based medicine, тобто на методах, корисність яких доведена в дослідженнях із високим рівнем доказовості.

Як було зазначено вище, серед дітей раннього віку з функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту найчастіше зустрічаються зригування [14, 15]. Поширеність цього розладу коливається від 26 до 85 %, за даними різних авторів [7, 15], і не залежить від статі, національності й країни проживання [2]. Безумовно, перш за все зригування здоровим доношеним новонародженим є відображенням анатомо-фізіологічних особливостей розвитку травного тракту, і вони зникають у 90 % дітей до 12 місяців життя. Найбільша частота зригувань припадає на вік від 2 до 4 місяців (41–67 % випадків), коли дитина починає активно рухатися і перевертатися, у зв'язку з вертикалізацією і розвитком нервової системи симптоми поступово зменшуються, спонтанно зникають через 12–18 місяців після народження [7, 16].

Необхідно проводити роз'яснювальну роботу з батьками, надавати їм психологічну підтримку, пояснювати, що фізіологічне зригування є віковою особливістю маленьких дітей і не становить небезпеки для їх розвитку. Відповідно до сучасних протоколів у даний час, незважаючи на можливі переваги позиційної терапії при лікуванні рефлюксу, для новонароджених і дітей раннього віку не рекомендується застосовувати позиційну терапію і не рекомендується жодної пози-

ції, крім положення на спині, через ризик виникнення синдрому раптової смерті дитини [7].

Що стосується медикаментозної терапії, то, згідно з останніми рекомендаціями, не слід поспішати з призначенням низки звичних для гастроентерологічної практики препаратів. Передусім робоча група пропонує, щоб дослідження з інгібіторами протонної помпи (ІПП) не використовувалося як діагностичний тест на ГЕРХ у немовлят. Також при зривуваннях на сучасному етапі не рекомендується призначення прокінетиків, H_2 -блокаторів, антацидів або ІПП у дітей першого року життя, які не мають інших захворювань, окрім неускладненого ГЕР [7, 16].

Другими за частотою (5–20 %) серед функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку вважаються дитячі кольки, що є відображенням нормального процесу розвитку й дозрівання травного тракту й нервової системи дитини, залежать від її темпераменту і сприйняття батьків, зникають до 5 місяців життя [2, 5, 17]. Більшість дітей молодше від 3 місяців, батьки яких звертаються до лікаря через плач, є здоровими, тобто їх плач є частиною нормального дитинства. І перш за все лікарю потрібно проінформувати батьків, що плач немовляти — це частина здорового нормального дитинства. Через відсутність великих високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень жодне поведінкове, фармакологічне або альтернативне втручання при кольках не рекомендується: на жаль, за останні роки не було доведено, що краплі з симетиконом, рослинні препарати, часте носіння немовляти або інші методи лікування є ефективними в припиненні плачу від кольок [17].

Незважаючи на велику кількість опублікованих досліджень, етіологія і патогенез дитячої кольки залишаються неясними і вважаються багатофакторними, що обумовлює складнощі вибору стратегії для розв'язання даної проблеми. Але завжди треба пам'ятати про те, що частина кольок — це імовірна гастроінтестинальна алергія до білка коров'ячого молока (АБКМ) (приблизно 25 % дітей із помірними або вираженими симптомами кольок як причину мають саме АБКМ [19]); частина як етіологічний фактор має дисахаридазну (лактазну) недостатність, характерну для дітей раннього віку; ще в багатьох немовлят кольки є проявом незрілості ентеральної нервової системи, яка обумовлює алодинію — сприйняття невеликих стимулів як больових [20].

Функціональний запор, обумовлений не структурними ураженнями кишечника і не анатомічними дефектами, а вадами механізмів регуляції моторної діяльності шлунково-кишкового тракту дитини, у ранньому віці зустрічається теж досить часто. Якщо нормальні випорожнення дитини, яка перебуває на природному вигодовуванні, мають м'яку кашкоподібну консистенцію, то при запорах у дітей раннього віку відзначаються зміни характеру випорожнень у бік їх ущільнення, а також характерні болісні відчуття (дишезія), натужування, плач і занепокоєння при акті дефекації [11]. У більшості дітей зустрічаються всі ці

ознаки, однак деякі з них можуть бути відсутні, або зустрічаються епізодично, або поєднуються з метеоризмом і скупченням газів.

Полегшити стан дитини можна зазвичай завдяки ретельному й поступовому виконанню комплексу заходів, спрямованих на навчання батьків і дитини, корекції поведінки, у тому числі харчової, і щоденному прийому проносних препаратів. Щодо використання пробіотичних препаратів, яке є досить рутинним серед наших педіатрів, то слід зазначити, що на сьогодні жоден пробіотик не продемонстрував статистично значимую ефективність порівняно з плацебо [21]. У систематичному огляді, який був проведений Hania Szajewska у 2017 році й був присвячений пошуку доказів ефективності будь-яких пробіотиків при функціональних запорах у дітей раннього віку [21], доведено, що пробіотики неефективні при функціональних запорах у дітей раннього віку щодо успіху лікування, частоти дефекації, частоти випорожнення кишечника й абдомінального болю.

Отже, ефективність терапії функціональних порушень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку перш за все залежить від взаємодії з батьками, метою якої є зниження рівня тривоги і страхів матері й родичів щодо стану дитини [2, 22]. Лікування функціональних порушень у дітей раннього віку, як правило, направлене на купірування симптомів, що викликають дискомфорт у дітей, і зменшення занепокоєння батьків. Педіатрам треба пояснювати батькам, що функціональні порушення спонтанно минають із досягненням певного віку, вони не залежать від типу вигодовування або дієти матері [23]. Медикаментозна терапія (інгібітори протонної помпи, прокінетики, пробіотики, симетикон) у даний час має обмежені показання у зв'язку з ризиками розвитку побічних ефектів [7], відсутністю переваги перед плацебо [24].

Крім того, завжди слід пам'ятати про те, що корегувати ФГР можна не тільки призначенням ліків, нутриціологічні аспекти є універсальним ключем до розв'язання цієї проблеми. На думку експертів і згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2014) [6], корекція харчування більш ефективна для усунення функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, ніж медикаментозна корекція.

Безумовно, таку корекцію зручніше здійснити в дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні, бо на сьогодні ми маємо велику кількість продуктів, які належать до категорії «функціональне харчування». Продукти функціонального харчування — це продукти або речовини природного походження, які при систематичному вживанні мають певний регулюючий вплив на організм, його системи й органи, наприклад, це продукти, що містять біфідо- і лактобактерії, олігосахариди, харчові волокна, органічні кислоти, антиоксиданти тощо.

Якщо йдеться про запор, то на сьогодні найбільш популярними компонентами функціонального харчування, що позитивно впливають на характер випорожнень, є пребіотики, що було доведено в численних дослідженнях [25].

Рекомендації ESPGHAN, опубліковані в лютому 2014 року й подані в систематичному огляді, присвяченому вивченню ефективності й безпеки додаткового включення до складу молочних сумішей пробіотиків і пребіотиків, наголошують, що молочні суміші, збагачені пребіотиками, знижують рН калових мас, збільшують частоту випорожнення кишечника, пом'якшують калові маси, збільшують кількість біфідобактерій і лактобацил у складі кишкової мікрофлори. Експерти комітету ESPGHAN відзначають, що введення пребіотичних сумішей повинне починатися з народження.

Однією з груп сполук, що класифікуються як пребіотики, є галактоолігосахариди (ГОС). Численні дослідження продемонстрували, що перевагу щодо корегування запору мають саме галактоолігосахариди — харчові волокна, які складаються з полісахаридів і позитивно впливають на кишкову мікрофлору [26]. Збагачення дитячої суміші ГОС асоціюється зі збільшенням частоти й пом'якшенням випорожнень у немовлят. Проведені ще у 2008 році дослідження продемонстрували, що невелика кількість ГОС (0,24 г/100 мл) позитивно впливає на кишкову мікробіоту й травлення в грудних дітей, що виражається в стимуляції росту біфідобактерій і лактобацил, збільшенні продукції оцтової кислоти і зниженні фекального рН [27]. У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному у 2015 році [26] для вивчення впливу ГОС на мікробіоту й характеристики випорожнень, при використанні суміші, збагаченої галактоолігосахаридами, діти, які одержували таку суміш, продемонстрували більш м'яку консистенцію випорожнень (епізоди твердих випорожнень були набагато рідше) і оптимальну частоту дефекацій (вона була вірогідно вищою в дітей першого півріччя життя, які отримували суміш із ГОС). Отже, корекція харчування при запорах є вибором першої лінії і обов'язковим компонентом лікування, особливо в дітей раннього віку, і тільки при її недостатній комплаєнтності слід вдаватися до медикаментозної терапії.

Цікаво, що подібних висновків дійшли й дослідники, які вивчають можливість корекції кишкових кольок і метеоризму в дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні [28]. Дослідження, присвячені корекції кольок, довели, що ГОС у складі формули позитивно впливають на мікробіоту шлунково-кишкового тракту, стимулюючи зростання біфідобактерій і пригнічуючи зростання клостридій: при кольках суміш, збагачена ГОС, призвела до кращого бактеріального профілю (значно нижча кількість клостридій ($p < 0,05$) і більша кількість біфідобактерій ($p < 0,05$)). Крім того, введення ГОС до складу суміші дало виражений ефект щодо зниження ризику розвитку кольок, що, ймовірно, пов'язано з пригніченням росту клостридій, які стимулюють підвищене газоутворення.

При функціональних зригуваннях теж важливо звернути увагу на адекватність вибору молочних сумішей. Незважаючи на те, що в більшості дітей зригування можна розглядати як певний варіант нормаль-

ної реакції організму, оскільки вони не призводять до виражених змін у стані здоров'я дітей, актуальність корекції синдрому зригування є безперечною. Вона зумовлена перш за все можливими ускладненнями цього стану — залізодефіцитною анемією, езофагітом, аспіраційною пневмонією, синдромом раптової смерті, погіршенням якості життя сім'ї дитини, можливим віддаленим впливом на стан здоров'я дітей. В окремих випадках у дітей із частими зригуваннями відзначається не тільки відставання у фізичному розвитку, але й висока частота захворювань шлунково-кишкового тракту й дихальної системи у віці до 3 років, тому необхідні своєчасна діагностика й правильна лікувальна тактика даної патології. ESPGHAN при функціональних зригуваннях рекомендує спеціалізовані продукти харчування — антирефлюксні молочні суміші з підвищеною в'язкістю, які знижують обсяг і частоту зригування і в'язкість яких підвищена за рахунок введення до складу продукту спеціальних загусників. Як загусники використовують два види полісахаридів: неперетравлювані (камедь, що становить основу клейковини ріжкового дерева) або перетравлювані (модифікований рисовий крохмаль). Що стосується сумішей, які містять камедь та інулін, то вони призначаються при інтенсивних зригуваннях (3–5 балів) і зазвичай не рекомендовані для застосування в повному обсязі протягом одного годування (використовуються в обсязі не більше 1/3–1/2). Такі суміші відносяться до повільно ферментованих. Суміші, які містять як загусник желатинізований рисовий або кукурудзяний крохмаль, призначаються при зригуваннях інтенсивністю 1–3 бали й рекомендуються до тривалого застосування і повної заміни одержуваної раніше суміші з метою досягнення стійкого ефекту. Такі суміші відносять до швидко ферментованих.

Антирефлюксна суміш призначається диференційовано залежно від стану здоров'я дитини й інтенсивності регургітації: інтенсивні зригування та схильність до запору є показаннями до застосування сумішей, що містять камедь (вони діють швидше й інтенсивніше, дають м'який послаблюючий ефект); малоінтенсивні й помірні зригування, нормальні випорожнення або схильність до діареї є показаннями для призначення суміші, що як загусник містить крохмаль. Крім того, слід пам'ятати про те, що експерти ESPGHAN наголосили: «...при використанні даних інгредієнтів як загусників слід враховувати швидкість ферментації субстрату, оскільки швидке бродіння може бути причиною болю в животі, дискомфорту, здуття живота і метеоризму» [29]. Тому саме суміші, що містять неперетравлювані полісахариди, мають вагому перевагу — AR-суміші з рівнем камеді до 0,5 г/100 мл використовуються сьогодні в 60 країнах світу.

Найбільше занепокоєння викликають новонароджені з одномоментним поєднанням відразу кількох проявів функціональних гастроінтестинальних розладів. Якщо взяти до уваги, що статистично частіше практикуючі лікарі стикаються з поєднанням декількох найбільш поширених розладів, правильним буде використовувати універсальний багатокomпонентний

замінник грудного молока за умови відсутності грудного молока в матері.

На сьогодні єдиним способом розв'язання проблеми поєднаних ФГР травлення у дітей раннього віку (регургітація, дитячі кольки і функціональні запори) є застосування суміші, що містить камедь разом із ГОС. Камедь виконує функцію загусника й усуває зригування, одночасно пом'якшуючи випорожнення й збільшуючи їх частоту; ГОС теж пом'якшують випорожнення, збільшують їх частоту й одночасно сприяють формуванню нормальної мікрофлори, усувають кольки. Прикладом такої багатофункціональної суміші з поєднаною дією є суміш Фрісовом 1 і Фрісовом 2 (FrieslandCampina, Амерсфорт, Нідерланди). Обидві суміші є повноцінними спеціальними молочними сумішами з переважанням сироваткових білків і мають оптимальний рівень камеді ріжкового дерева (0,46 г/100 мл і 0,42 г/100 мл відповідно). Крім того, вони містять функціональні компоненти: нуклеотиди, пребіотики (галактоолігосахариди), докозагексаєнову (DHA) і арахідонову (ARA) кислоти. Завдяки оптимальному складу й відмінній переносимості вони здатні надавати ефективну допомогу при функціональних зригуваннях, запорах і малюкових кольках.

Як вже згадувалось, згідно з Римськими критеріями IV (2016) більшість ФГР не вимагають медикаментозного втручання і можуть бути купіровані за допомогою правильного підбору харчування [6, 7], у новонароджених — шляхом підбору адекватного замінника грудного молока (за відсутності або нестачі останнього) або нормалізації дієти матері, а також правильного догляду за новонародженим. Отже, педіатр повинен не тільки визначити причину функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку, але й провести необхідну корекцію харчування, що буде сприяти регресу симптомів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дитини.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Drossman D.A., Haster W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016. 150(6). 1257-1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Benninga M.A., Nurko S., Faure C. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016. 150. 1443-1455. PMID: 27144631 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
3. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2018. 63(1). 113-121. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121.
4. Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Paediatric Study Group on Gastrointestinal Symptoms in Infancy. *Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study*. *Dig. Liver Dis.* 37(6). 432-438. 2005. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.01.009>; PMID: 15893282.
5. Дубровская М.И., Грязнова Е.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста как зеркало нарушений отношений в диаде мать — дитя. *Лечащий врач*. 2019. № 6. 19-23. DOI: 10.26295/OS.2019.54.11.004.
6. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014 Feb. 58(2). 258-74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
7. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. 49. 498-547.
8. Lebrun D., Vasconcellos E. The episodic syndromes that maybe associated with migraine. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2016. Vol. 23. P. 6-10. doi: 10.1016/j.spen.2016.01.003.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. Cephalalgia. 2018. Vol. 38. P. 1-211.
10. Rhoads J.M., Fatheree N.J., Norori J. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic. *J. Pediatr.* 2009. 155(6). 823-828. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.042.
11. Белоусова О.Ю. Современный взгляд на функциональные запоры у детей раннего возраста: принципы немедикаментозной коррекции. *Здоровье ребенка*. 2015. (60). 140-153. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165514
12. Vandenplas Y., Levy E., Lemmens R., Devreker T. Functional constipation in children. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017. 1. 50-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.008>.
13. Lewis M.L., Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J. Pediatr.* 2016. pii: S0022-3476(16)30056. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.008>.
14. Rouster A.S., Karpinski A.C., Silver D. et al. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. 62. 847-851. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001023>.
15. Van Tilburg M.A., Hyman P.E., Rouster A. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J. Pediatr.* 2015. 166. 684-689. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.039>.
16. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1997. 151. 569-572. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1997.021704330035007>.
17. Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.P., de Weerth C., Benninga M.A. Infant colic: mechanisms and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 May 14. 15 (Suppl. 6). 1. DOI: 10.1038/s41575-018-0008-7.
18. Alexander C.P., Zhu J., Paul I.M., Kjerulff K.H. Fathers make a difference: positive relationships with mother and baby in relation to infant colic. *Child: Care, Health and Development* 2017. 43(5). 687-696. DOI: 10.1111/cch.12445.
19. Al Dhaheer W., Diksic D., Ben-Shoshan M. IgE-mediated cow milk allergy and infantile colic: diagnostic and management challenges. *BMJ Case Rep.* 2013. Feb 6. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007182>.
20. Management of infantile colic. *BMJ*. 2013. 347. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f4102> (Published 10 July 2013).
21. Wojtyniak K., Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur. J. Pediatr.* 2017 Sep. 176(9). 1155-1162. Epub 2017 Aug 1. PMID: PMC5563334. DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2.
22. James-Roberts I.S., Alvarez M., Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1- to 4-month-old infants: review of the evidence. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013. 57 (Suppl. 1). S30-S36. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000441932.07469.1b>.
23. Kidd M., Hnatiuk M., Barber J. et al. "Something is wrong with your milk": Qualitative study of maternal dietary restriction and beliefs about infant colic. *Can. Fam. Physician*. 2019, Mar. 65 (3). 204-211.
24. Harb T., Matsuyama M., David M. et al. Infant Colic — What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016. May. Vol. 62. Issue 5, p. 668-686. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001075>.

25. Белоусова О.Ю. Функциональный запор у детей раннего возраста в свете Римских критериев IV пересмотра. Международные рекомендации. Здоровье ребенка. 2019. Т. 14. Приложение 1. С. 16-24. DOI: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165514.

26. Skorka A., Malgozata P. Infant formulae supplemented with prebiotics. Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. 2017.

27. Ben X.M., Li J., Feng Z.T., Shi S.Y. et al. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal Bifidobacteria and Lactobacilli. World J. Gastroenterol. 2008 Nov 14. 14(42). 6564-8. URL: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6564>.

28. Giovannini M., Verduci E., Gregori D. et al. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: randomized multicenter trial. J. Am. Coll. Nutr. 2014. 33(5). 385-93. URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2013.878232>.

29. Gonzalez-Bermudez C.A., López-Nicolás R. et al. Effects of different thickening agents on infant gut microbiota. Food Funct. 2018 Mar 1. 9(3). 1768-1778. URL: <http://dx.doi.org/10.1039/C7FO01992K>.

Отримано/Received 12.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2020 ■

Information about authors

Olga Belousova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric gastroenterology and nutritiology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>

Larisa Kazaryan, postgraduate student at the Department of pediatric gastroenterology and nutritiology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4286-5606>

Белоусова О.Ю., Казарян Л.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: лечить, наблюдать или корректировать?

Резюме. В статье рассмотрены функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Частота функциональных гастроинтестинальных расстройств является чрезвычайно высокой во всех возрастных группах, но у детей раннего возраста функциональные заболевания фактически являются вариантом нормы — наиболее часто практическому врачу приходится сталкиваться с функциональными нарушениями пищеварения именно у детей раннего возраста, что обуславливает повышенный интерес педиатров к их этиологии, патогенезу и терапии. Наиболее распространенными гастроинтестинальными нарушениями являются младенческие колики, срыгивания и запор: они составляют большую часть жалоб, с которыми родители детей первого года жизни обращаются к педиатру. Несмотря на то, что эти расстройства не представляют большой опасности для жизни и, как правило, не оказывают существенного влияния на здоровье детей в будущем, они в

значительной степени влияют на качество жизни, приводят к большому количеству неоправданных госпитализаций, применению избыточной фармакотерапии, нарушают психологический климат в семье. Поэтому коррекцию функциональных гастроинтестинальных расстройств целесообразно проводить не при помощи медикаментов, а путем назначения продуктов функционального питания, в частности заменителей грудного молока, которые получают дети, находящиеся на искусственном вскармливании. Вопросы, связанные с применением смесей, являющихся заменителями грудного молока, особенно способных корректировать малые пищеварительные дисфункции, являются актуальной темой для обсуждения клиницистов и врачей педиатрического профиля.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства; Римские критерии; регургитация; младенческие колики; запор; функциональное питание

O.Yu. Belousova, L.V. Kazaryan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Functional gastrointestinal disorders in infants: to treat, observe or correct?

Abstract. The article discusses the functional disorders of the gastrointestinal tract in infants. The prevalence of functional gastrointestinal disorders is extremely high in all age groups, but in young children, functional diseases are actually a normal variant: mostly, a medical practitioner has to deal with functional digestive disorders in young children, which leads to increased interest of pediatricians in their etiology, pathogenesis and therapy. The most common gastrointestinal disorders are infant colic, regurgitation and constipation — they make up the majority of complaints experienced by parents of children of the first year of life who turn to a pediatrician. Despite the fact that these disorders do not pose a great danger to life and, as a rule, do not significantly affect children's health in future,

they have a significant impact on the quality of life, lead to a large number of unjustified hospitalizations, using excessive pharmacotherapy, and violate the psychological climate in the family. Therefore, it is advisable to carry out the correction of functional gastrointestinal disorders not with the help of medicines, but by prescribing functional food products, in particular breast milk substitutes, which children who are on artificial feeding receive. Questions related to the use of formulas, which are breast milk substitutes, especially those that able to correct minor digestive dysfunctions, are a major trending topic for discussion by clinicians and pediatricians.

Keywords: functional gastrointestinal disorders; Rome criteria; regurgitation; infant colic; constipation; functional nutrition

Проблема діагностики набутих гемолітичних анемій у дитячому віці

Резюме. Автоімунна гемолітична анемія (АІГА) — це група захворювань, в основі яких лежить декомпенсований набутий гемоліз. АІГА у дітей найчастіше спостерігається після вірусного захворювання. Це досить рідкісний стан з частотою менш ніж 0,2 випадки на 100 000 педіатричного населення. Метою статті було представити клінічний випадок хворого на АІГА. Надано випадок гемолітичної анемії у дитини 4 років на тлі гострої вірусної інфекції з пневмонією та диспептичним синдромом. Під час перебування в лікарні стан хлопчика різко погіршився за рахунок швидкого наростання слабкості і блідості шкірних покривів. Загальний аналіз крові виявив прогресуючу гемолітичну анемію (Hb 57 г/л, еритроцити $2,58 \times 10^{12}/л$, Ht 0,16, лейкоцити $13,88 \times 10^9/л$, ШОЕ 69 мм/год, тромбоцити $400 \times 10^9/л$). Спостерігалось помірне підвищення білірубину за рахунок некон'югованої фракції (31,3 і 21,2 мкмоль/л відповідно). У зв'язку з критичним наростанням анемічного синдрому постало питання про необхідність гемотрансфузії, але в результаті тесту на індивідуальну сумісність 20 пакетів крові однієї групи було відхилено через несумісність. Інтенсивна імуносупресивна терапія (комплексне введення кортикостероїдів у високих дозах у поєднанні з довіреними імуноглобулінами в дозі 2 г/кг/добу) дозволила припинити гемоліз і покращити стан пацієнта, питання щодо переливання крові було відхилено. Особливістю наданого випадку є критичне наростання анемії за відсутності класичних ознак гемолізу, унеможливлення проведення гемотрансфузії та позитивна динаміка при призначенні високих доз кортикостероїдів і імуноглобуліну. Таким чином, слід формувати настороженість у педіатрів щодо АІГА та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках. Препаратами вибору при лікуванні АІГА є внутрішньовенні імуноглобуліни в імуносупресивній дозі та глюкокортикоїди коротким курсом. У випадках резистентності до такого лікування показана інфузія перфторанів.

Ключові слова: дитина; гемолітична анемія; діагностичний алгоритм; показання до лікування

Вступ

Набута гемолітична анемія — це швидко прогресуючий невідкладний стан, що виникає внаслідок аномального передчасного розпаду еритроцитів і потребує негайної корекції та лікування. Гемоліз може відбуватися внутрішньосудинно або позасудинно (у селезінці та/або печінці) внаслідок низки причин, проте часто його етіологія залишається нез'ясованою [1, 2].

Автоімунна гемолітична анемія (АІГА) — це гетерогенна група захворювань, в основі яких спостерігається декомпенсований набутий гемоліз, обумовлений виробленням імунною системою хазяїна антитіл, що діють

проти власних антигенів еритроцитів і спричиняють їх руйнування [1]. Якщо це руйнування досить інтенсивне і перевищує здатність кісткового мозку до регенерації червоних кров'яних тілець, у пацієнта виникає анемія та супутні симптоми [2, 3].

Захворюваність у популяції становить приблизно 1 випадок на 100 000. Захворювання може виникати в будь-якому віці, але його частота зростає зі збільшенням віку [4]. АІГА є порівняно рідкісним захворюванням у дітей і найчастіше спостерігається після перенесеного вірусного захворювання, також її можна спостерігати у підлітків, часто на тлі основного систем-

ного захворювання. Хоча точна частота захворювання у дитячому віці невідома, кількість уражених дітей (< 20 років) оцінюється як менше за 0,2 на 100 000, а найвищі показники спостерігаються у дітей дошкільного віку [3]. Приблизно в 77 % випадків це захворювання має самообмежений перебіг та вимагає лише короткочасної терапії [1].

Клінічний випадок

Пацієнт В.Ш., 4-річний хлопчик, захворів гостро з підвищенням температури тіла до фебрильних цифр, появи нежитю та малопродуктивного кашлю. Сімейний лікар призначив амбулаторно цефтріаксон в/м. Однак через 5 днів у нього з'явився повторно фебрилітет, у зв'язку з чим 01.01.2019 р. він був госпіталізований у ТОДКЛ.

При надходженні загальний стан середньої тяжкості, обумовлений інтоксикаційним і диспептичним синдромами та дихальними розладами. Свідомість ясна. Шкірні покриви бліді, чисті. Задня стінка ротоглотки гіперемована. На другу добу госпіталізації з'явилися нестійкі випорожнення до 7 разів на добу, водянисто-кашкоподібні, з домішками крові (одноразово).

Дані аналізів при надходженні

Загальний аналіз крові (01.01.19 р.): Нб 112 г/л, еритроцити $3,75 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,35, КП 0,85, лейкоцити $4,5 \times 10^9$ /л, ШОЕ 5 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 10 %, сегментоядерні нейтрофіли — 44 %, лімфоцити — 37 %, моноцити — 1 %, еозинофіли — 1 %, плазматичні клітини — 1 %.

Загальний аналіз сечі (02.01.2019 р.): варіант норми.

Дані рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини (01.01.19 р.): дані про двобічну бронхопневмонію.

Враховуючи наявні клініко-лабораторні прояви, хлопчику був виставлений діагноз: ГРВІ з абдомінальним синдромом. Позалікарняна двобічна пневмонія, неускладнена, 3-го ступеня, ДН І ст., гострий перебіг.

Хлопчику було призначено цефтріаксон в/в, смекту, інфузійну дезінтоксикаційну терапію.

04.01.2019 р. під час забору зразка крові для біохімічного аналізу у пацієнта різко погіршився стан: хлопчик став млявим, сонливим, зросла блідість. У зв'язку з цим об 11:30 його було переведено з інфекційно-боксованого відділення у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ).

На момент надходження у ВАІТ загальний стан дитини тяжкий. Хлопчик притомний, млявий. Виражена воскоподібна блідість шкірних покривів. Із анамнезу: дитина від 1-ї вагітності, 1-х фізіологічних пологів. Маса тіла при народженні 3 кг 850 г. Виписаний з пологового будинку на 3-тю добу. Алергологічний анамнез: atopічний дерматит, набряк Квінке у дитинстві. Перенесені захворювання: ГРЗ, інфекційний мононуклеоз в 1 рік. Профілактичні щеплення отримав за індивідуальним графіком. У контакті з інфекційними хворими протягом 21 дня не перебував.

Об'єктивно: температура тіла 38,3 °С. Менінгеальні симптоми негативні. Зіниці D = S, фотореакція жвава.

Дихання самостійне, ритмічне, вільне, через верхні дихальні шляхи. ЧД 24 на 1 хв. Кашель вологий. Аускультативно над легеньми вислуховувалося жорстке дихання, крепітуючі хрипи справа. SpO₂ 98–99 %. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум в II точці. ЧСС 136 на 1 хв, пульс задовільних властивостей. АТ 115/65 мм рт.ст. Живіт симетричний, піддутий, при пальпації болючість у ділянці лівого підребер'я. Печінка +1,5 см. Селезінка пальпувалася на рівні нижнього краю грудної клітки. Периферичні набряки відсутні. Фізіологічні відправлення не порушені.

Для діагностики стану було повторно зроблено такі аналізи.

Загальний аналіз крові (04.01.19 р., 11:30): Нб 57 г/л, еритроцити $2,58 \times 10^{12}$ /л, Нт 0,16, лейкоцити $13,88 \times 10^9$ /л, ШОЕ 69 мм/год, тромбоцити 400×10^9 /л, паличкоядерні нейтрофіли — 5 %, сегментоядерні нейтрофіли — 34 %, лімфоцити — 39 %, моноцити — 5 %, мієлоцити — 6 %, метамієлоцити — 3 %, еозинофіли — 7 %, плазматичні клітини — 1 %, гіпохромія значної кількості еритроцитів, анізоцитоз (+), пойкилоцитоз (+), тривалість кровотечі — 1 хв, час зсідання — з 3 хв 15 с до 4 хв 10 с. Зміни показників у динаміці подані у табл. 1.

Біохімічний аналіз крові (04.01.19 р.): дані надані у табл. 2.

Кров на групу і резус-фактор (04.01.2019 р.): В(III) Rh+.

Коагулограма (04.01.2019 р.): ПЧ — 14,6 с, ПІ — 72,5 %, АЧТЧ — 23,5 с, ТЧ — 14,6 с, фібрин плазми — 1,5 г/л, МНВ — 1,33.

ЕФГДС: даних про шлунково-кишкову кровотечу на час огляду немає.

На підставі проведеного клініко-лабораторного дослідження було виставлено основний діагноз: «автоімунна набута гемолітична анемія, арегеногаторний криз, тяжкий перебіг», супутній діагноз: «позалікарняна двобічна пневмонія, неускладнена, 3-го ступеня, ДН 0 ст., гострий перебіг».

Проведене лікування у ВАІТ. Режим — ліжковий.

Етіологічне: левофлокс по 150 мг 2 р/д, в/в.

Патогенетичне:

— преднізолон в/в: 04.01.2019 р. — 120 мг; 05.01.2019 р. — 120 мг; 06.01.2019 р. — 120 мг; 07.01.2019 р. — 120 мг; 08.01.2019 р. — 120 мг;

— метилпреднізолон (солумедрол) в/в: 04.01.2019 р. — 500 мг; 05.01.2019 р. — 250 мг; 06.01.2019 р. — 150 мг; 07.01.2019 р. — 150 мг; 08.01.2019 р. — 75 мг;

— біовен моно 5% в/в: 04.01.2019 р. — 400 мл; 05.01.2019 р. — 100 мл;

— октагам 5% в/в: 05.01.2019 р. — 400 мл; 06.01.2019 р. — 400 мл; 07.01.2019 р. — 200 мл; 08.01.2019 р. — 200 мл.

Симптоматично: флуконазол, фолієва кислота, вітамін В₁₂, фосфалюгель у вікових дозах.

З огляду на те, що погіршення стану дитини відбулося на тлі антибактеріальної терапії (цефтріаксон), також спостерігались підвищення температури тіла до фебрильних цифр, підвищення ШОЕ (50 мм/год)

і лейкоцитоз ($38,0 \times 10^9/\text{л}$), було запідозрено можливість розвитку синдрому системної запальної відповіді (SIRS). За відсутності вірогідних ознак гемолізу консилиарно було вирішено призначити антибіотик фторхінолонового ряду.

Стояло питання про переливання крові. Але під час проведення індивідуальної проби на сумісність було відхилено 20 пакетів однокрупної крові через прояви несумісності. Враховуючи, що агресивна імуносупресивна терапія (комплексне призначення глюкокортикостероїдів із високими дозами імуноглобулінів) дозволила зупинити гемоліз, питання про переливання крові було зняте.

Обговорення

Хоча АІГА є порівняно рідкісним захворюванням у дітей, випадки набутого гемолізу можуть спостерігатися на тлі або після перенесених інфекцій чи бути ускладненням основного системного захворювання.

Набута гемолітична анемія може виникати внаслідок різних причин.

Токсична набута гемолітична анемія може розвинути:

- під дією гемолітичних отрут (сполуки миш'яку, свинцю, нітробензол, фенілгідазин, алкоголь, жовчні кислоти, токсичні продукти азотистого обміну, зміїна, бджолина, грибна отрути);
- збудників інфекційних і паразитарних хвороб (гемолітичний стрептокок, анаеробні мікроорганізми, малярійний плазмодій, лейшманія, бартонела).

Імунна (гетеро-, ізо-, автоімунна) гемолітична анемія виникає:

- при переливанні видо-, групо- і резус-несумісної крові;
- резус-несумісності матері і плода;

— утворенні автоантитіл до власних еритроцитів у випадку зміни їх антигенних властивостей (внаслідок дії лікарських засобів, вірусів, радіації);

— виникненні мутантного клона лімфоцитів, що утворюють антитіла до нормальних еритроцитів (при лейкозі, системному червоному вовчаку тощо).

Механічна гемолітична анемія спостерігається:

- у разі механічного ушкодження еритроцитів протезами кровоносних судин і клапанів серця;
- тривалої ходьби або бігу по твердому ґрунті (маршева гемоглобінурія);
- спленомегалії, коли еритроцити проходять крізь звужені синусоїдні капіляри збільшеної селезінки.

Набута гемолітична анемія може виникати під дією інших фізичних факторів, наприклад іонізуючого випромінювання, ультразвуку.

Патогенез. Механізм гемолізу при набутій гемолітичній анемії полягає в ушкодженні структури мембрани еритроцитів. У разі імунної гемолітичної анемії антитіла IgG і IgM приєднують до мембрани еритроцитів комплемент, який при цьому активується і зумовлює лізис мембран (імунний комплементзалежний гемоліз). У випадку холодової імунної гемолітичної анемії, що спостерігається при деяких інфекціях, зумовлених вірусом Епштейна — Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, а також у пізніх стадіях сифілісу, у разі хронічного лімфолейкозу гемоліз еритроцитів відбувається за температури крові 4–18 °C (частіше в судинах кінцівок). Це пов'язано зі здатністю IgM (холодові антитіла) активувати комплемент за зниженої температури.

Під дією гемолітичних факторів у мембрані еритроцита утворюються пори, крізь які з клітини виходять іони калію, фосфати, а іони натрію надходять у клітину. Унаслідок іонного дисбалансу вода проникає в еритроцит, що набухає, набуває сферичної форми. Його

Таблиця 1. Показники загального аналізу крові пацієнта В.Ш. у динаміці

Дата, час	Показники
04.01.19 р., 14:30	Hb 30 г/л, еритроцити $3,12 \times 10^{12}/\text{л}$, КП 0,3, ретикулоцити 1,4 %, лейкоцити $38,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 50 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 3 %, сегментоядерні нейтрофіли — 30 %, промієлоцити — 1, метамієлоцити — 5, мієлоцити — 7, лімфоцити — 48 %, моноцити — 5, еозинофіли — 2 %, гіпохромія значної кількості еритроцитів, анізоцитоз (+), пойкилоцитоз (++), нормоцити — 14 : 100 клітин, бласти — 14 : 100 клітин
04.01.19 р., 18:30	Hb 44 г/л, еритроцити $2,34 \times 10^{12}/\text{л}$, КП 0,3, тривалість кровотечі — 0 хв 55 с, час зсідання — з 0 хв 50 с до 1 хв 45 с, осмотична резистентність еритроцитів — мін. 0,6 %, макс. 0,4 %
05.01.19 р., 2:00	Hb 52 г/л, еритроцити $2,54 \times 10^{12}/\text{л}$, КП 0,45, Ht 0,21, тривалість кровотечі — 0 хв 55 с, час зсідання — з 0 хв 50 с до 1 хв 50 с
05.01.19 р., 8:30	Hb 52 г/л, еритроцити $2,49 \times 10^{12}/\text{л}$, КП 0,45, Ht 0,21, ретикулоцити — 9 %, лейкоцити $13,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $250 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли — 9 %, сегментоядерні нейтрофіли — 46 %, промієлоцити — 1 %, метамієлоцити — 3 %, мієлоцити — 4 %, лімфоцити — 33 %, моноцити — 2 %, еозинофіли — 2 %, гіпохромія значної кількості еритроцитів, анізоцитоз (++), пойкилоцитоз (+), нормоцити 8 : 100 клітин, пронормобласти 5 : 100 клітин, тривалість кровотечі — 0 хв 45 с, час зсідання — з 0 хв 30 с до 1 хв 15 с
05.01.19 р., 14:30	Hb 58 г/л, еритроцити $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$, КП 0,8, Ht 0,28, лейкоцити $9,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $279 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли — 7 %, сегментоядерні нейтрофіли — 46 %, метамієлоцити — 5 %, мієлоцити — 2 %, лімфоцити — 38 %, моноцити — 1 %, еозинофіли — 1 %, гіпохромія незначної кількості еритроцитів, анізоцитоз (+), пойкилоцитоз (+), нормоцити 5 : 100 клітин
08.01.19 р.	Hb 65 г/л, еритроцити $2,56 \times 10^{12}/\text{л}$, КП 0,8, Ht 0,27, тромбоцити $213 \times 10^9/\text{л}$

здатність змінювати конфігурацію знижується. Коли об'єм еритроцита сягає критичного (146 % від початкового), а розмір пор їх мембрани перевищує 6 нм, настає гемоліз із виходом гемоглобіну в плазму.

Гемоліз еритроцитів при набутій гемолітичній анемії відбувається переважно в кровеносному руслі (*внутрішньосудинний гемоліз*). Проте в разі резус-конфлікту (*гемолітична хвороба новонароджених*) антирезусні аглютиніни, що утворилися в організмі жінки з резус-негативною кров'ю, зумовлюють гемоліз резус-позитивних еритроцитів плода або новонародженого не тільки всередині судин, а й у печінці та селезінці (*внутрішньоклітинний гемоліз*).

Серологічно випадки поділяються на АІГА з тепловими антитілами (65 %), холодowymi антитілами (хвороба холодних аглютинінів (29 %), а також пароксизмальну холодову гемоглобінурію (1 %)) та змішаний тип (≈ 5 %). Приблизно половина випадків є первинними (ідіопатичними) АІГА, а половина — вторинними внаслідок основних порушень [1].

Пацієнти з АІГА можуть мати симптоми анемії (слабкість — у 88 %, запаморочення — в 50 %, задишка — у 9 % випадків), гемолізу (жовтяниця — в 21 %, темна сеча — в 3 %) або прояви основного розладу [5]. Без основного захворювання дані при фізикальному обстеженні можуть бути незначними чи виявляти легку блідість або спленомегалію. Рідше тяжкий гемоліз призводить до гепатоспленомегалії, гемоглобінурії та ознак серцевої недостатності [6]. При хворобі холодних аглютинінів акроціаноз, індукований холодом (синюшні кінцівки, кінчики носа або вух), або синдром Рейно зустрічаються у 40–90 % пацієнтів [7]. При пароксизмальній холодовій гемоглобінурії симптоми виникають протягом кількох хвилин або годин після впливу холоду та включають біль у спині, нижніх кінцівках,

животі, озноб і лихоманку, червоний або червоно-коричневий колір першої порції сечі [2].

Діагностичний алгоритм у пацієнтів із підозрою на АІГА передбачає відповідь на три запитання: 1) чи наявний гемоліз; 2) чи є причиною гемолізу автоімунний процес; 3) який серологічний тип АІГА?

Типові лабораторні дані у пацієнтів з гемолізом включають підвищення білірубину (некон'югованого), збільшення кількості ретикулоцитів, зниження гаптоглобіну, підвищену активність ЛДГ. У мазках крові зазвичай виявляються анізоцитоз, поїкілоцитоз, поліхромазія, сфероцитоз або аглютинація. Про імунну етіологію свідчить позитивний прямий антиглобуліновий тест (з антитілами анти-IgG або анти-C3d, що проявляють максимальну активність при температурі 37 °C, при АІГА з тепловими антитілами; з антитілами IgM анти-C3d при АІГА з холодowymi антитілами) [2]. Взагалі сучасний діагностичний алгоритм при АІГА передбачає, що у випадку виявлення прямого антиглобулінового тесту, позитивного до IgG та C3d, пацієнта необхідно перевірити на наявність холодowych антитіл. Скринінгово можна застосувати тест прямої аглютинації: клінічно значущий холодovий гемаглютинін може бути виключений, якщо нормалізовані еритроцити, суспендовані фізіологічним розчином, не аглютинуються сироваткою пацієнта після інкубації при кімнатній температурі протягом 30–60 хв [8]. Якщо цей тест є позитивним, необхідне подальше дослідження, щоб відрізнити незначні показники поліклональних холодowych аглютинінів від хвороби холодowych аглютинінів. Зразки для титру та теплової амплітуди (максимальна температура, при якій антитіла зв'язують еритроцити *in vitro*) слід зберігати при 37 °C для транспортування [1].

Оскільки пацієнти з гемолітичною анемією можуть потребувати гемотрансфузії, важливо визначи-

Таблиця 2. Показники біохімічного аналізу крові пацієнта В.Ш. у динаміці

Показник \ Дата	04.01.2019	05.01.2019	06.01.2019	07.01.2019
Глюкоза, ммоль/л	4,3	5,1	5,0	
Загальний білок, г/л	57,8	69,8	65,4	94,0
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,1	11,1	31,3	14,0
Білірубін непрямий, мкмоль/л			21,2	
АлАТ, МО/л	12,9	11,2	11,4	11,45
АсАТ, МО/л	35,5	25,2	25,7	28
Креатинін, мкмоль/л	26,6	41,7	53	54,4
Сечовина, ммоль/л	3,72	3,2	2,3	4,15
Амілаза, ОД/л	41,2	25,1	32,0	55,34
Ca ²⁺ (іонізований), ммоль/л	2,15	1,23	1,1	1,35
K ⁺ (іонізований), ммоль/л	4,3	4,3	3,0	3,2
Na ⁺ (іонізований), ммоль/л	133,3	133,3	137,2	139,3
Фосфор, ммоль/л	1,34			
Fe, мкмоль/л	14,4			
СРБ, мг/л	2,95			
Залізовв'язуюча здатність сироватки, мкмоль/л	44,1			

ти групу крові та Rh-фактор, а також рекомендовано К-антиген [1].

Метою лікування АІГА є контроль над гемолізом з мінімальними побічними ефектами. Пацієнти з легким компенсованим гемолізом можуть не потребувати активної терапії. Загальна лікувальна стратегія у випадку АІГА передбачає невідкладні (рятувні) заходи та залежить від етіологічних чинників. У випадку, коли є підозра на медикаментозну гемолітичну анемію, введення препарату, що міг спричинити гемоліз, слід негайно припинити, якщо діагностовано інфекційне захворювання, слід призначити етіологічну терапію.

Гемотрансфузія показана при анемії тяжкого ступеня. Слід пам'ятати, що повне дослідження на визначення групи крові та сумісність займає 4–6 годин. Приблизно у 30 % пацієнтів із АІГА виявляють основні аллоантитіла (найчастіше Rh або K) [8]. Втім, якщо анемія стає загрозливою для життя, рекомендують переливання однокрупної, сумісної за Rh або K антигенами, крові, не чекаючи на повне серологічне визначення типу гемолітичної анемії. У пацієнтів з холодовими антитілами доцільним є переливання зігрітої крові та забезпечення теплого середовища.

Для пригнічення автоімунних процесів рекомендується введення імуноглобулінів. Дані низки випадків свідчать про те, що 40 % пацієнтів виявляли добру реакцію на внутрішньовенне введення імуноглобуліну у дозі 0,4–0,5 г/кг/добу протягом 5 днів, а в нашому випадку мало місце 2 г/кг/добу. Показником ефективності терапії було припинення падіння гемоглобіну з подальшим відновленням його рівня у більшості випадків протягом 3 тижнів.

Призначення глюкокортикостероїдів більш показане при хворобі холодових аглютинінів, втім терапевтичний ефект стероїдів є позитивним у 14–69 % таких пацієнтів. Дослідження ефективності преднізолону продемонструвало, що його призначення у дозі 1 мг/кг/добу може розглядатися як невідкладна терапія. Вивчення застосування метилпреднізолону також показало його позитивну роль у надзвичайних випадках, але ризик серйозних інфекцій також може зростати [1, 9]. При АІГА з тепловими антитілами приблизно 80 % пацієнтів реагують на кортикостероїди в дозі, еквівалентній 60–100 мг преднізолону на добу, і приблизно дві третини досягають повної ремісії. Терапевтичний ефект може розвиватися протягом кількох тижнів, але відсутність відповіді через 21 день свідчить про нечутливість до стероїдів.

Докази ефективності переливання плазми крові при АІГА є обмеженими і подаються у повідомленнях про клінічні випадки. Цей метод застосовують у пацієнтів з тяжким гемолізом, поєднуючи з іншими методами терапії, такими як імуносупресія, оскільки його дія є тимчасовою [8].

Препаратом другого ряду при АІГА з тепловими антитілами є ритуксимаб, що призначається за стандартною схемою — 375 мг/м² щотижня протягом чотирьох тижнів поспіль — та, за різними джерелами, забезпечує повну ремісію у 79–100 % випадків [1].

Крім препаратів невідкладної терапії у гострому періоді в подальшому слід пам'ятати про профілактику

тромбоемболії (призначення препаратів низькомолекулярного гепарину), застосування фолієвої кислоти у вікових дозах для попередження мегалобластної анемії при хронічному перебігу АІГА, призначення гастропротекторів для мінімізації ульцерогенної дії кортикостероїдів тощо.

У резистентних випадках АІГА розглядається можливість спленектомії, призначення таких імуносупресивних препаратів, як азатіоприн, циклоспорин, даназол тощо.

Висновки

Особливістю поданого випадку є критичне наростання анемії за відсутності класичних ознак гемолізу, унеможливлення проведення гемотрансфузії у зв'язку з індивідуальною несумісністю з донорською кров'ю та позитивна динаміка при призначенні високих доз кортикостероїдів і імуноглобуліну.

Оскільки прояви АІГА є неспецифічними, але можуть розвиватися швидко і прогресувати до загрозливих для життя станів, слід формувати настороженість у педіатрів щодо АІГА та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках.

Завданням лікування АІГА є контроль над гемолізом з мінімальними побічними ефектами від призначеної терапії та досягнення повної ремісії. Препаратами вибору є внутрішньовенні імуноглобуліни в імуносупресивній дозі та глюкокортикостероїди коротким курсом. При наявності проб несумісності крові, що унеможливорює трансфузію еритроцитів, необхідно збільшувати дозу глюкокортикостероїдів і імуноглобуліну до позитивного ефекту. В критичному випадку показана трансфузія перфторанів.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті: Никитюк Світлана Олексіївна — концепція і дизайн дослідження, збирання матеріалів, написання тексту; Галіаш Наталя Богданівна — аналіз отриманих даних, написання та редагування тексту; Галич Михайло Михайлович — збирання матеріалів, редагування тексту; Борис Зоряна Ярославівна — збирання матеріалів, редагування тексту; Яцюк Марія Йосипівна — збирання матеріалів та аналіз отриманих даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Hill Q.A., Stamps R., Massey E., Grainger J.D., Provan D., Hill A. *The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. British Journal of Haematology.* 2017. № 176. P. 395-411. DOI: 10.1111/bjh.14478.
2. Гемолітичні анемії [Електронний ресурс]: [веб-сайт]. Електронні дані. Empendium (<https://empendium.com>)[®]. 1996–2019. Медична Практична. Режим доступу: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.15.1.6>. (дата звернення 08.08.2019). Назва з екрана.
3. Ware R.E., Mahony D.H., Landlaw S.A. *Autoimmune Hemolytic Anemia in Children* [Electronic resource]: [Website]. Electronic data. Up to Date (2012)[®]. 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. Режим доступу: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hemolytic-anemia-in-children-classification-clinical-features-and-diagnosis> (дата звернення 08.08.2019). Назва з екрана.

4. Klein N.P., Ray P., Carpenter D. et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine*. 2010. № 28. P. 1062-1068.

5. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clinics in Haematology*. 1975. № 4. P. 167-180.

6. Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Reviews*. 2008. № 22. P. 17-31.

7. Swiecicki P.L., Hegerova L.T., Gertz M.A. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013. № 122. P. 1114-1121.

8. Petz L.D. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Reviews*. 2008. № 22. P. 1-15.

9. Bay A., Yilmaz N., Nalbantoglu O., Yilmaz C., Etlik O., Faik O.A. Multiple brain abscesses in a child with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007. № 49. P. 1034-1036.

Отримано/Received 27.08.2019

Рецензовано/Revised 02.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 08.01.2020

Information about authors

Svitlana Nykytyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: androxx@tdmu.edu.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>; Web of Science Researcher ID Q-6886-2016

Natalya Haliyash, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: nhaliyash@tdmu.edu.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4942-4387>; Web of Science Researcher ID T-1033-2019

Myhailo Halych, the Head of emergency department, Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine

Zoryana Borys, Doctor of infection Department, Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine; e-mail: zorvik@ukr.net

Maria Yacyk, laborant doctor of emergency Department, Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine; e-mail: mariya.yac@gmail.com

Никитюк С.О.¹, Галич Н.Н.², Галиаш Н.Б.¹, Борис З.Я.², Яцюк М.И.²

¹Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МЗ України, г. Тернопіль, Україна

²КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», г. Тернопіль, Україна

Проблема диагностики приобретенных гемолитических анемий в детском возрасте

Резюме. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — это группа заболеваний, в основе которых лежит декомпенсированный приобретенный гемолиз. АИГА у детей чаще всего наблюдается после вирусного заболевания. Это достаточно редкое состояние с частотой менее 0,2 случая на 100 000 педиатрического населения. Целью статьи было представить клинический случай больного АИГА. Представлен случай гемолитической анемии у ребенка 4 лет на фоне острой вирусной инфекции с пневмонией и диспептическим синдромом. Во время пребывания в больнице состояние мальчика резко ухудшилось за счет быстрого нарастания слабости и бледности кожных покровов. Общий анализ крови выявил прогрессирующую гемолитическую анемию (Hb 57 г/л, эритроциты $2,58 \times 10^{12}/л$, Ht 0,16, лейкоциты $13,88 \times 10^9/л$, СОЭ 69 мм/ч, тромбоциты $400 \times 10^9/л$). Наблюдалось умеренное повышение билирубина за счет неконъюгированной фракции (31,3 и 21,2 мкмоль/л соответственно). В связи с критическим нарастанием анемического синдрома встал вопрос о необходимости гемотрансфузии, но в результате теста на индивидуальную со-

вместимость 20 пакетов крови одной группы было отклонено из-за несовместимости. Интенсивная иммуносупрессивная терапия (комплексное введение высоких доз кортикостероидов в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами в дозе 2 г/кг/день) позволила остановить гемолиз и улучшить состояние пациента, вопрос о переливании крови был отклонен. Особенностью представленного случая было критическое нарастание анемии при отсутствии классических признаков гемолиза, невозможность проведения гемотрансфузии и положительная динамика при назначении высоких доз кортикостероидов и иммуноглобулина. Осведомленность об АИГА должна присутствовать у педиатров, и важно расширить их знания о правильном алгоритме диагностики в таких случаях. Препаратами выбора для лечения АИГА являются внутривенные иммуноглобулины в иммуносупрессивных дозах и глюкокортикоиды коротким курсом. В случаях резистентности к такому лечению показано переливание перфторана.

Ключевые слова: ребенок; гемолитическая анемия; диагностический алгоритм; показания к лечению

S.O. Nykytyuk¹, M.M. Galych², N.B. Haliyash¹, Z.Ya. Borys², M.Y. Yatsiuk²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

Problem of the diagnosis of acquired hemolytic anemia in childhood

Abstract. Autoimmune hemolytic anemia is a heterogeneous group of diseases that are associated with decompensated acquired hemolysis. Autoimmune hemolytic anemia in children is most commonly observed after a viral illness. However, it is quite a rare disorder with the incidence of less than 0.2 cases per 100,000 of pediatric population. That is why the purpose of the article was to present a clinical case of autoimmune hemolytic anemia. A case of autoimmune hemolytic anemia in a 4-year-old boy is presented. On admission, he was diagnosed with acute viral infection with bilateral pneumonia and abdominal syndrome. While at hospital, the boy's condition has worsened dramatically: weakness and pallor of the skin increased rapidly. Complete blood count revealed progressive hemolytic anemia (Hb 57 g/l, erythrocytes $2.58 \times 10^{12}/l$, Ht 0.16, leukocytes $13.88 \times 10^9/l$, erythrocyte sedimentation rate 69 mm/h, platelets $400 \times 10^9/l$). There was a moderate increase of bilirubin due to unconjugated fraction (31.3 and 21.2 $\mu\text{mol/l}$, respectively). The issue of hemotransfusion was raised, but as a result of the crossmatching compatibility test, 20 packages of same-

group blood were rejected due to incompatibilities. Aggressive immunosuppressive therapy (integrated administration of high-dose corticosteroids combined with intravenous immunoglobulins at a dose of 2 g/kg/day) allowed hemolysis to be stopped, and patient's condition has improved, the issue of blood transfusion was rejected. The peculiarity of the presented case is a critical increase of anemia in the absence of classical signs of hemolysis, impossibility of hemotransfusion and a positive dynamics at prescription of high doses of corticosteroids and immunoglobulin. Thus, pediatricians should be aware of autoimmune hemolytic anemia, and it is important to increase their knowledge about the correct diagnostic algorithm in these cases. The drugs of choice for the treatment of autoimmune hemolytic anemia are intravenous immunoglobulins in immunosuppressive doses and a short course of glucocorticoids. In cases of resistance to such treatment, perfloranum transfusion is indicated.

Keywords: child; hemolytic anemia; diagnostic algorithm; indications for treatment

НАРЕШТІ!



Смачний комплекс Омега-3

з вітамінами та мікроелементами

Омега-3

Zn

ПІДТРИМКА ЗОРУ

B6

РОЗУМОВИЙ РОЗВИТОК

D

ДЛЯ РОСТУ

Розрахована добова доза (5 мл) містить:	
Риб'ячий жир	1750 мг
у т.ч. поліненасичені жири омега-3	455,8 мг
Омега-3	175,0 мг
ейкозапентаєнова кислота (ЕПК)	280,0 мг
докозагексаєнова кислота (ДГК)	1,88 мг
Цинк	7,5 мг
Вітамін С	1,0 мг
Вітамін В6	5,0 мг
Вітамін D	200 МО

ОмегаБаланс Zn ПЛЮС®
Сироп
100 мл

ОмегаБаланс Zn®
Сироп
5 мл

acino
Switzerland

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ! зручність використання

Скорочена інструкція для медичного застосування дієтичної добавки ОмегаБаланс Zn ПЛЮС®

1 ложка (5 мл) містить: риб'ячий жир — 1750 мг, у т. ч. поліненасичені жирні кислоти Омега-3 — 455 мг (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) — 175 мг, докозагексаєнова кислота (ДГК) — 280 мг), цинк — 1,88 мг, вітамін С — 7,5 мг, вітамін В6 — 1 мг, вітамін D — 5 мкг (200 МО). Витяг про науково-дослідну роботу з аналізу наданих замовником документів та дослідження № 3/8-A-5462-17-65203E від 14.12.2017.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ І ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Категорія відпуску: без рецепта. Перед застосуванням слід ознайомитися з листком-вкладишем всередині. Найменування та місцезнаходження виробника: «Berko Ilac Ve Kimya Sanayi A.Ş.», Yenisehir Mah. Ozgur Sok. No:16-18 Atasehir/Istanbul, Turkey. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Скорочена інструкція для медичного застосування дієтичної добавки ОмегаБаланс Zn

1 ложка (5 мл) містить: риб'ячий жир — 1750 мг, у т. ч. поліненасичені жирні кислоти Омега-3 — 455 мг (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) — 175 мг, докозагексаєнова кислота (ДГК) — 280 мг), цинк — 1,88 мг, вітамін D — 5 мкг (200 МО). Витяг про науково-дослідну роботу з аналізу наданих замовником документів та дослідження № 3/8-A-2155-18-66053E від 22.05.2018.

ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС БЕТАЇНУ ТА L-АРГІНІНУ



Допомога при **ацетоанемічному синдромі¹**
та **підтримка нормальної функції**
гепатобіліарної системи



20 пакетів по 10 мл

Гепазак. Дієтична добавка.

Склад: очищена вода, сахароза, бетаїн, регулятори кислотності (яблучна кислота, лимонна кислота), L-аргінін, ароматизатор виноградний, консервант – сорбат калію. **Рекомендації до споживання:** ГЕПАЗАК® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування осіб, що знаходяться під впливом шкідливої дії факторів навколишнього середовища, при станах, пов'язаних з порушенням білкового метаболізму (стреси, астения, травми, голодування, ацетоанемічний стан та ін.), як додаткове джерело аргініну та бетаїну, з метою підтримки нормального функціонального стану гепатобіліарної системи, загального зміцнення організму. **Посилення аргініну та бетаїну сприяє:** підвищенню синтезу білків та фосфоліпідів мембран гепатотитів, покращенню детоксикаційних можливостей печінки шляхом дезактивації аміаку, підтримки нормального кровообігу та процесів мікроциркуляції у печінці, зменшенню гіпоксії печінки. Бетаїн сприяє підтримці нормального рівня гомоцистеїну.

Застереження до споживання: індивідуальна чутливість. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану

добову дозу. Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. **Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-3 саше на добу після прийому їжі. Вміст одного саше можна розчинити у невеликій кількості води або приймати без води дітям в віці від 3 років тільки за рекомендацією лікаря. Якщо лікар не рекомендує інакше, то вживати по 1-2 саше на добу (зранку та ввечері). Вміст одного саше розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно, на замовлення Pharmunion LLC, 3524 Silverside Road, Suite 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США.

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

1. Інформація з листка-вкладу дієтичної добавки Гепазак®.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



UA-GEPA-IMI-072019-003



УДК 616.33-008.3-053.2-085

Шадрін О.Г., Ковальчук А.А.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Шляхи оптимізації лікування ацетонемічного синдрому в дітей

Резюме. Стаття присвячена проблемним питанням ацетонемічного синдрому в дітей, наведені патогенетичні ланки розвитку гіперкетонемії і кетонурії, алгоритм лікування. Наводяться клінічні приклади розвитку ацетонемічного синдрому в дітей із гострими респіраторними і кишковими інфекціями, а також робиться акцент на застосуванні комбінації аргініну й бетаїну, завдяки чому скорочується тривалість інтоксикаційного синдрому, усуваються диспептичні явища й кетонурія.

Ключові слова: ацетонемічний синдром; аргінін; бетаїн; діти

Ацетонемічний синдром (АС) — поліетіологічний стан, що супроводжується комплексом симптомів із клінічними проявами інтоксикації, токсичним ураженням печінки, функціональними розладами шлунково-кишкового тракту й розвитком гіперкетонемії, кетонурії і ацидозу [1, 2, 5]. Ці стани спостерігаються найчастіше в дітей раннього, дошкільного й молодшого шкільного віку і, за різними даними, відмічаються в 4–8 % дітей [7, 9, 10]. Значна поширеність АС у дітей обумовлює актуальність вивчення його в педіатричній практиці й пошук причин рецидивів кетонемії і кетонурії.

Причинами підвищеного формування кетонових тіл у дітей може бути зниження концентрації глюкози й відносно високий рівень неестерифікованих жирних кислот. Також розвитку кетозу в дітей сприяє природжена або тимчасова недостатність ферментів, що обумовлюють β -окислення жирних кислот. Особливістю метаболізму в дітей є зниження процесів кетолізу (утилізації кетонових тіл), а також слабка реакція у відповідь на глюкагон під час голодування, зменшена кількість запасів глікогену в печінці при більш високому рівні метаболізму [2].

АС біохімічно характеризується порушеннями вуглеводного обміну зі зниженням концентрації глюкози в крові; пуринового обміну — з надлишковою продукцією сечової кислоти; ліпідного обміну — з посиленням ліполізом і кетогенезом. Виникає при інфекційних, хі-

рургічних, ендокринних і соматичних захворюваннях, що супроводжуються порушеннями енергетичного метаболізму й активацією продукції контрінсулярних гормонів. Окрім цього, на фоні інтоксикації, що супроводжує захворювання, діти часто відмовляються від їжі (аліментарне голодування, у тому числі вуглеводне, запускає механізм кетозу). Кетоз незалежно від його походження викликає метаболічний ацидоз, гіпокапнію і вазоконстрикцію, у тому числі судин головного мозку. Надлишок кетонових тіл викликає пригнічення центральної нервової системи, подразнюючи слизові оболонки шлунково-кишкового тракту, що клінічно проявляється млявістю, нудотою, блюванням, болями в животі.

Ацетонемічний криз супроводжується повторюваним чи невпинним блюванням протягом годин або кількох днів. Порушення водно-електролітного обміну і кислотно-лужної рівноваги сприяють більш тяжкому перебігу основного захворювання, призводячи до госпіталізації і подовжуючи строки одужання [7, 8, 10].

Хворим притаманні блідість шкіри, малорухливість і млявість м'язів, спричинені зневодненням організму й інтоксикацією. Збуджений стан у початкову фазу ацетонемічного кризу змінюється слабкістю й сонливістю в розпал і завершальну фазу.

Основним симптомом АС є блювання — складний нервово-рефлекторний акт, пов'язаний зі збудженням блювотного центру або подразненням рецепторів блю-

каючого нерва, за механізмом розвитку є центральним. Стан дитини після блювання практично не покращується. Часто блюванню передують нудота — неприємне відчуття в надчеревній ділянці, що супроводжується вегетосудинними реакціями: слабкістю, зблідненням, запамороченням, загальмованістю, млявістю.

Криз супроводжують зміни частоти серцевих скорочень у бік тахікардії, що можна пов'язати зі стресовим станом, метаболічними розладами за участю карнітину; підвищення температури тіла; збільшення розмірів печінки на 1–2 см, що нормалізується зазвичай на 5-ту — 7-му добу після завершення ацетонемічного кризу; наявність запаху ацетону з рота й блювотних мас, сечі.

Більшість дослідників під АС розуміють підвищення в крові (понад 30 мг/л) кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової і β -оксимасляної кислот. Наявність кетонів тіл у сечі — непрямий показник кетонемії, оскільки вираженість ацетонурії «++++» відповідає підвищенню рівня кетонів тіл у крові в 600, а «+++» — у 400 разів. При накопиченні кетонів тіл у тканинах організму розвивається метаболічний кетоацидоз.

При АС лабораторні показники відображають стан організму на фоні основного захворювання, переважно реєструється лейкопенія, лімфоцитоз, підвищена швидкість осідання еритроцитів, обумовлені впливом здебільшого вірусної інфекції. Можливе підвищення гематокриту, рівня трансаміназ (переважно АСТ), гіперхолестеринемія, гіпокаліємія. Зниження рівня глюкози крові спостерігається в третини хворих дітей, що поряд з повним або частковим голодуванням може бути однією з причин підвищеного утворення кетонів тіл у дітей і виступає провокуючим фактором розвитку АС, особливо в період порушення дієти, коли їжа була насичена тваринними жирами з обмеженням надходженням вуглеводів.

Максимально ефективна корекція АС можлива лише при проведенні комбінованої терапії, спрямованої на нівелювання проявів основного захворювання, що призвело до гіперпродукції кетонів тіл, і симптоматичного лікування кетозу.

Дієта в період ацетонемічного кризу в перші дні має бути спрямована на відновлення водно-сольового балансу максимально природним шляхом (пероральна регідрація) і поступове розширення дієти з часом. Діти мають вживати значну кількість рідини із переважанням лужних напоїв (негазована слабомінеральна лужна вода, лимонні напої, зелений чай, неконцентровані компоти із сухофруктів, розчини сольові для пероральної регідрації). З раціону виключають кетогенні продукти: концентровані м'ясні, кісткові, рибні й грибні бульйони, м'ясо молодих тварин і птиці, субпродукти, модифіковані продукти (сублімовані й трансгенні).

Програма регідраційної терапії повинна враховувати визначення добової потреби в рідині й електролітах, типу й ступеня дегідрації, дефіциту рідини, поточних втрат рідини. За необхідності можлива комбінація пероральної та інфузійної терапії [2].

При зневодненні I ступеня (втрата ваги не більше від 5 %) рекомендована дієтотерапія з включенням

легкодоступних вуглеводів і обмеженням жирів. Об'єм розчинів для пероральної регідрації в мілілітрах, який необхідно дати дитині в перші 4 години, розраховують, помноживши масу тіла дитини на 40.

При дегідрації II ступеня (6–9 % втрати маси тіла) необхідна комбінація пероральної регідрації (для перших 4 годин розраховують у мілілітрах, помноживши масу тіла дитини на 75), яка повинна становити 50–60 % від добового обсягу рідини, з внутрішньовенною. При цьому об'єм рідини для внутрішньовенного введення повинен становити 40–50 % від суми дефіциту рідини і фізіологічної потреби.

При АС, які супроводжуються дегідрацією III ступеня (понад 10 % втрати маси тіла), наявністю некомпенсованого метаболічного ацидозу — кетоацидозу, гемодинамічних і мікроциркуляторних порушень, обсяг інфузійної терапії становить 60–100 % від суми дефіциту рідини, фізіологічної потреби і поточних патологічних водних витрат.

З метою покращання детоксикаційного, гепатопротекторного і протиастеничного ефекту додатково до базисної терапії можливе включення засобів, що містять бетаїн і аргінін, з доведеними регенераторними, мембраностабілізуючими, протизапальними, антиоксидантними, антигіпоксичними, ліпотропними властивостями (Денисова М.Ф., 2015).

В Україні нині зареєстрований новий функціональний продукт Гепазак® (Acino, Швейцарія), який у своєму складі містить природну сполуку бетаїн (в одному пакеті-саше (10 мл) — 1,00 г) і незамінну амінокислоту L-аргінін (0,64 г). Поєднання аргініну й бетаїну сприяє: підвищенню синтезу білків і фосфоліпідів мембран гепатоцитів, покращанню детоксикаційних можливостей печінки шляхом дезактивації аміаку, підтримки нормального кровообігу й процесів мікроциркуляції в печінці, зменшенню гіпоксії печінки.

Рекомендована добова доза Гепазаку®: для дорослих — 1–3 саше, дітям з 3 років — 1–2 саше на добу. Вміст 1 саше необхідно розвести в 100 мл питної води і приймати по одній чайній ложці кожні 15 хв.

Курс лікування встановлюється індивідуально і, як правило, залежно від ступеня тяжкості захворювання. Отже, Гепазак® із комплексом амінокислот бетаїну і L-аргініну використовується при ацетонемічних кризах для етіопатогенетичної корекції метаболічних розладів, активну участь у яких бере гепатобілярна система.

В інфекційно-боксіваному відділенні для дітей молодшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» щорічно госпіталізуються близько 40 дітей з ацетонемічним синдромом у тяжкому стані, переважно на фоні гострих респіраторних вірусних захворювань із гіпертермічним синдромом, гастроентерологічних, алергічних і метаболічних захворювань.

Так, була госпіталізована дівчинка віком 2 р. 9 міс., батьки якої звернулися зі скаргами на багаторазове блювання в дитини в нічний час, періодичні болі в животі без чіткої локалізації, підвищення температури тіла до 37,5 °С, збудливість, а потім сонливість, виражений метеоризм, запах ацетону з рота. Такі епізоди

блювання відмічалися тричі за останні 14 місяців. Випорожнення в дитини були переважно нестійкими, відмічалися періодичні болі в животі після прийому їжі.

З анамнезу: дитина від I патологічної вагітності (обтяжений акушерський анамнез, прояви алергії в матері), раннє штучне вигодовування (з 2 місяців). Маса дитина набирала з відставанням, на сьогодні маса тіла — 11 кг. 3 2 р. 6 міс. відвідує дитячий садок.

Напередодні дієта дитини була порушена гіперкетогенними продуктами, їла надвечір бульйон ізмолодої телятини й значну кількість шоколаду.

При огляді: загальний стан дитини середньої тяжкості, обумовлений інтоксикаційним, абдомінальним і дискінетичним синдромами.

Результати обстежень: у загальному аналізі крові — тромбоцитоз, анемія легкого ступеня, дещо підвищений рівень лейкоцитів без зсуву у формулі, у загальному аналізі сечі — кетонурія (до ++++), оксалатурія, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини — деформація жовчного міхура, реактивні зміни підшлункової залози, цукор крові в межах референтної норми.

Дитина оглянута оториноларингологом, ендокринологом і неврологом для виключення відповідної патології.

Діагноз: метаболічний недіабетичний кетоацидоз. Ацетонемічний синдром, кризовий період, рецидивуючий перебіг.

Отримала лікування: гіпокетогенна дієта, організація достатньої пероральної регідrataції, Гепазак® перорально, 2 саше на добу, 3 дні, симптоматична терапія. На 3-й день симптоми захворювання зникли, ацетон у сечі не визначався. Дитина з рекомендаціями виписана додому на четверту добу.

Хлопчик 3 р. 2 міс., мама звернулася зі скаргами: на багаторазове блювання в дитини протягом останніх 2 діб, підйом температури тіла до фебрильних цифр, різке зниження апетиту, млявість, послаблення випорожнень до 5 разів за останню добу, періодичні спазматичні болі в животі, запах ацетону з рота й блювотних мас. Подібних епізодів блювання раніше не відмічалось.

З анамнезу: хлопчик від II фізіологічної вагітності, II положів, грудне вигодовування до 14 місяців, ріс і розвивався згідно з віком, маса дитини 15,2 кг. Із 3 років відвідує дитячий колектив. Зі слів матері дитини, ще двоє дітей із групи з подібними симптомами звернулися до лікарів. При огляді: загальний стан дитини середньої тяжкості з тенденцією до погіршення, виражені симптоми інтоксикації (блідий, млявий, вередливий), дискінетичний і диспептичний синдроми у вигляді здуття, бурчання в животі.

Результати обстежень: у загальному аналізі крові — лейкопенія, лімфоцитоз, моноцитоз, у загальному аналізі сечі — кетонурія (++++), в іншому — без змін, біохімічний аналіз крові — усі показники в межах референтних значень, у тому числі глюкоза крові, УЗД органів черевної порожнини — деформація жовчного міхура, помірна гепатоспленомегалія, із додаткових обстежень: змив з носа на вірусні антигени — виявлено аденовірусний антиген (+++); DNA і RNA калу на гру-

пу 8 гострих кишкових інфекцій — виявлено *Rotavirus* групи А, консультації ендокринолога, окуліста, невролога — даних за патологію цих систем не виявлено, консультація оториноларинголога — ознаки гострого фарингіту.

Діагноз: гостра мікстовірусна інфекція (ротавірусна й аденовірусна). Ацетонемічний синдром, кризовий період, гострий перебіг.

Лікування: проведення в/в інфузійної терапії № 2, у подальшому — пероральна регідrataція, противірусна й симптоматична терапія, прийом Гепазаку® перорально, дробово з першої години протягом п'яти діб, потім призначення пробіотиків. Весь період лікування утримувалась безмолочна, гіпокетогенна дієта.

Стан хлопчика протягом 7 днів мав позитивну динаміку (зменшувались симптоми інтоксикації, на 3-й день зникло блювання, на 4-й день — болі в животі, на 6-й день нормалізувались випорожнення), а на 8-му добу з рекомендаціями щодо харчування і прийому пробіотиків дитина виписалась зі стаціонару.

Отже, розвиток ацетонемічних кризів має різні етіопатогенетичні механізми і часто має різноманітні клінічні маски. Рецидивуюча, як і вперше виявлена, кетонурія і гіперкетонемія потребують ретельного дообстеження. Застосування Гепазаку® в комплексному лікуванні ацетонемічних кризів рекомендовано з метою підтримання нормального функціонального стану гепатобіліарної системи для прискорення одужання. Гепазак® (комплекс бетаїну й аргініну) добре сприймається пацієнтами і сприяє швидкому виходу з кризового ацетонемічного стану.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Шадрін О.Г. Ацетонемічний синдром у дітей. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 6. С. 58-59.
2. Шутова О.В. Ацетонемічний синдром у дітей: питання діагностики і терапії. *Современная педиатрия.* 2018. № 2. С. 3-15.
3. Салтыкова Г.В. Маски ацетонемического синдрома у детей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 2016. Т. 9. № 2. С. 41-45.
4. Крамарев С.А., Загордонец Л.В. Возможности применения аргинина и бетаина в клинической практике. *Здоровье ребенка.* 2019. Т. 14. № 5. С. 69-73.
5. Зрячкін Н.И., Хмилевская С.А., Зайцева Г.В., Макарова О.А., Каральская Ж.Ж. Особенности ацетонемического синдрома у детей. *Российский педиатр. журнал.* 2013. № 3.
6. Georgiyants M.A. Acetonemia conditions in pediatric practice. *Medicine of urgent conditions.* 2006. № 4. Р. 79-82.
7. Осипенко О.В. Значення визначення вмісту карнітину для з'ясування патогенетичних механізмів ацетонемічного синдрому в дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2010. № 1. С. 19-21.
8. Волянська Л.А., Євтушенко С.В., Скубенко В.М. Діагностичні перипетії ацетонемічного синдрому у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2013. № 1. С. 61-64.
9. Borovik T.E., Ladodo K.S., Semenova N.N. Baby/food: present and future. *Russian pediatric magazine.* 2011. № 3. Р. 4-9.
10. Loster H. Carnitine and cardiovascular diseases. *Bochum: Ponte Press.* 2003. 336 p.

Отримано/Received 10.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2020 ■

Шадрин О.Г., Ковальчук А.А.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. А.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

Пути оптимизации лечения ацетонемического синдрома у детей

Резюме. Статья посвящена проблемным вопросам ацетонемического синдрома у детей, представлены патогенетические звенья развития гиперкетонемии и кетонурии, алгоритм лечения. Приводятся клинические примеры развития ацетонемического синдрома у детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями, а также делает-

ся акцент на применении комбинации аргинина и бетаина, благодаря чему сокращается продолжительность интоксикационного синдрома, устраняются диспептические явления и кетонурия.

Ключевые слова: ацетонемический синдром; аргинин; бетаин; дети

O.H. Shadrin, A.A. Kovalchuk

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Ways to optimize the treatment of acetonemic syndrome in children

Abstract. The article deals with the problematic questions of acetonemic syndrome in children, the pathogenetic links in the development of hyperketonemia and ketonuria, the algorithm of treatment. Clinical examples of the development of acetonemic syndrome in children with acute respiratory and intestinal in-

fections are given, as well as emphasis is made on the use of a combination of arginine and betaine, which reduces the duration of intoxication syndrome, eliminates dyspeptic phenomena and ketonuria.

Keywords: acetonemic syndrome; arginine; betaine; children



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проект — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги



КИЇВ, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П. Л. Шупика, тел.: +38 (044) 353-72-45, +38 (099) 095-24-94, +38 (098) 761-70-10

Також можна замовити книги в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26, або написати нам на e-mail: info@mif-ua.com.

НУРОФЕН® 12+

ПРОТИ ГОЛОВНОГО БОЛЮ З ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ*

Доведена ефективність як препарату
першого вибору проти ГБН¹⁻³

ІБУПРОФЕН У ФОРМІ НАТРІЄВОЇ СОЛІ

ПРИШВИДИТИ ДІЮ

Скоротити час до настання
максимальної концентрації
в плазмі із 90 до 35 хвилин⁴



ПОСИЛИТИ ЕФЕКТ

Збільшити максимальну
концентрацію в плазмі крові
з 31,88 мкг/мл до 41,47 мкг/мл⁴



МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

* Тільки з 12 років.

1. L. Bendtsen, S. Eversb, M. Linde. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2010, 17: 1318–1325. 2. E. Packman, R. Leyva, D. Kellstein. Onset of analgesia with ibuprofen sodium in tension-type headache: a randomized trial. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences (2015) 1:13. 3. C. Pierce, B. Voss. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A Meta-Analysis and Qualitative Review. The Annals of Pharmacotherapy, 2010, Volume 44, p. 489-506. 4. P. Dewland, S. Reader. Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. BMC Clinical Pharmacology 2009, 9:19. Повна інформація щодо застосування лікарських засобів міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Інструкція для медичного застосування НУРОФЕН® 12+, таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг, UA/10906/01/01, Наказ МОЗ № 527 від 19.08.2015 із змінами. Виробник: Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Ноттінгем сайт, Тейн Роуд, Ноттінгем, NG90 2DB, Велика Британія. Категорія відпуску: без рецепта. Представник заявника в Україні: ТОВ «РЕКІТТ БЕНКІЗЕР УКРАЇНА», Україна, 04073, Київ, пр. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38 (044) 390 50 41. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за тел.: 0 800 300 338 або електронною адресою: contact_ua@rb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків з мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора.



УДК 616.857-053.2-08

Квашніна Л.В.

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

Лікування головного болю напруження в дітей: плюси та мінуси існуючих методів

Резюме. У статті наведені сучасні методи профілактики та лікування головного болю напруження в дітей. Наведені дані доказової медицини щодо ефективності й безпеки ібупрофену як препарату першого вибору, а також відзначені переваги ібупрофену у формі натрієвої солі.

Ключові слова: головний біль напруження; діти; лікування; ібупрофен

*Встречаются больные, которым мы можем помочь,
но нет таких, которым мы не можем навредить.*

Артур Блюменфельд

Лікування головного болю напруження (ГБН) може бути ефективним тільки тоді, коли правильно визначений діагноз. Особливо це важливо в дитячому віці, коли пацієнт не завжди може допомогти лікарю, розказуючи про свої проблеми, і тому дуже важливо ретельно проводити аналіз скарг та анамнезу захворювання зі слів батьків (треба поставити питання, що пов'язані з часом виникнення та тривалістю болю, його характером, факторами, які провокують напад, методами лікування й станом здоров'я дитини у між-нападний період).

На рис. 1 наведено алгоритм ведення пацієнтів зі скаргами на головний біль [4].

Після проведення диференціальної діагностики з приводу ГБ (рис. 1) і виключення сигналів небезпеки може бути встановлений діагноз ГБН (кодування за МКХ-10): G44.2 — головний біль напруження. ГБН розподіляється на три основних підтипи за частотою головного болю: нечастий епізодичний ГБН (ЕГБН) (< 1 дня головного болю на місяць), частий ЕГБН (1–14 днів головного болю на місяць) і хронічний ГБН (> 15 днів головного болю на місяць) (ICHD-III, 2013).

ГБН — найбільш часта форма первинного головного болю (ГБ) у дітей, що проявляється больовими епізодами тривалістю від 30 хвилин до декількох діб; по-

ширеність упродовж життя в загальній популяції — від 30 до 78 % [1–4].

Головний біль може бути стискаючий, що здавлює, монотонний, за типом «шолома» або «каски», дифузний, двосторонній, слабкої або середньої інтенсивності. Цей біль не виключає повсякденної активності, хоча якість навчання або роботи погіршується, причому при повсякденній фізичній діяльності головний біль не посилюється. Можуть мати місце нудота, анорексія, фото- і фонофобія на висоті головного болю.

Провокуючими факторами можуть бути: психосоціальний стрес, напруження м'язів і зв'язок голови та шиї, тривале напруження м'язів при антифізіологічних позах (так званий шкільний головний біль), вертеброгенні причини, зміна погоди, вимушене голодування, робота у задушливому приміщенні, фізичне та розумове перевантаження.

Біль завжди забарвлений емоційними переживаннями, що надає йому індивідуального характеру. Він відрізняється за інтенсивністю, локалізацією, може бути стріляючим, давлячим, пульсуючим, ріжучим, постійним чи періодичним, двостороннім симетричним, переважати на одній стороні або бути виключно одностороннім, гострим або хронічним.

Лікування розпочинається з пояснення причин появи і природи головного болю. Оскільки напруження вважають головним провокуючим фактором, то необхідно уникати будь-яких ситуацій, які викликають

напруження. Джерело напруження можна легко ідентифікувати (стрес, розумове перевантаження, тривале використання гаджетів, комп'ютера тощо).

Медикаментозна терапія при ГБН має обмежені можливості, однак у більшості пацієнтів дитячого віку може бути ефективною. Препарати для блокування нападу повинні використовуватися з обережністю, оскільки велика кількість епізодів підвищує ризик розвитку ГБ, індукованого ліками.

Для лікування гострих епізодів головного болю в дітей можуть бути використані нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): парацетамол, ібупрофен і напроксен у вікових дозах.

ENFS (2010) визначила загальні принципи фармакологічного лікування гострого епізоду ГБН (табл. 1) [4].

Рекомендації ENFS з лікування гострого епізоду ГБН

— Звичайні знеболювальні засоби і НПЗЗ є основою терапії епізодів ГБН.

— Парацетамол вірогідно менш ефективний, ніж НПЗЗ, але має кращий профіль щодо побічних дій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Ібупро-

фен може бути рекомендований як засіб вибору серед НПЗЗ через значно нижчий вплив на шлунково-кишковий тракт порівняно з іншими НПЗЗ (рівень А).

— Комбінація анальгетика з кофеїном є більш ефективною, ніж використання одного анальгетика або НПЗЗ, але застосування такої комбінації має більшу вірогідність розвитку абузусного головного болю (рівень В).

— Ризик абузусного головного болю може виникати через часте і надмірне використання всіх типів анальгетичних препаратів.

— Триптани, міорелаксанти, опіати не ефективні в лікуванні епізоду ГБН.

У той час як використання метамізолу натрію в дітей в багатьох країнах світу заборонене через можливість виникнення тяжкого побічного ефекту — лейкопенії та агранулоцитозу, доволі часто застосовують комплексні препарати метамізолу натрію з НПЗЗ, кофеїном, кофеїном, фенобарбіталом, пітофеноном та фенпіверинію бромідом, які мають виражений знеболювальний ефект, але можуть привести до цілої низки побічних ефектів і сприяти виникненню лікарсько-індукованого (абузусного) головного болю. Комбіновані

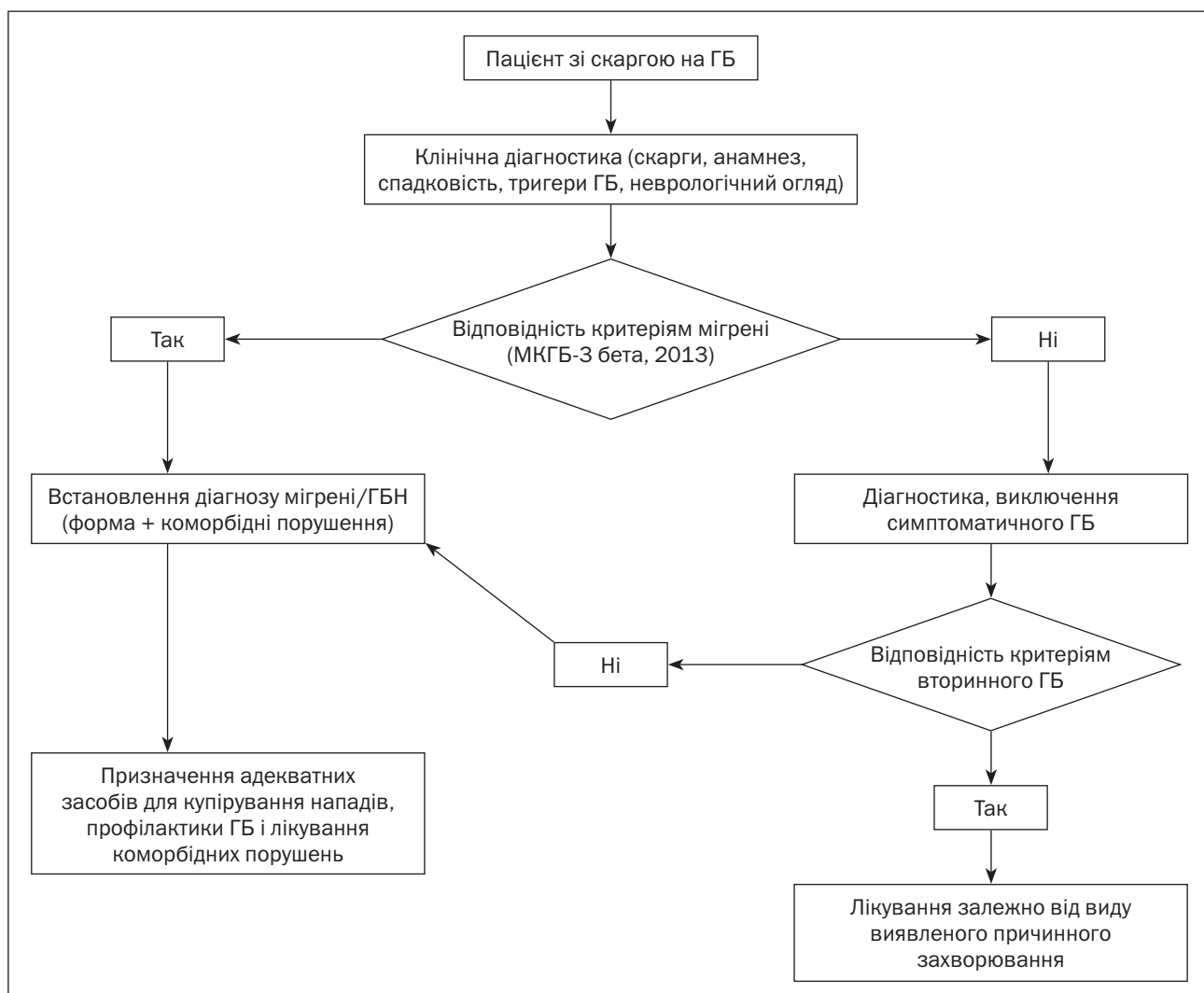


Рисунок 1. Алгоритм ведення пацієнтів зі скаргою на головний біль [4]

препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) із парацетамолом та кофеїном, які дуже часто використовують при головному болю, нездужанні й вірусних інфекціях, протипоказані дітям у зв'язку з можливістю виникнення синдрому Рея. Дротаверину гідрохлорид у лікуванні нападу ГБН не використовується, оскільки не має знеболювального ефекту, що підтверджується відсутністю даних доказових досліджень. При лікуванні нападів

ГБН необхідно уникати використання опіатвмісних препаратів, а також барбітуратів.
У дітей засобами вибору для лікування гострого ГБН також є ібупрофен 5–10 мг/кг і парацетамол 10 мг/кг (рівень А).
Сучасні можливості застосування ібупрофену пов'язані з досягненнями в галузі патофізіології захворювань і розробкою нових лікарських форм цього

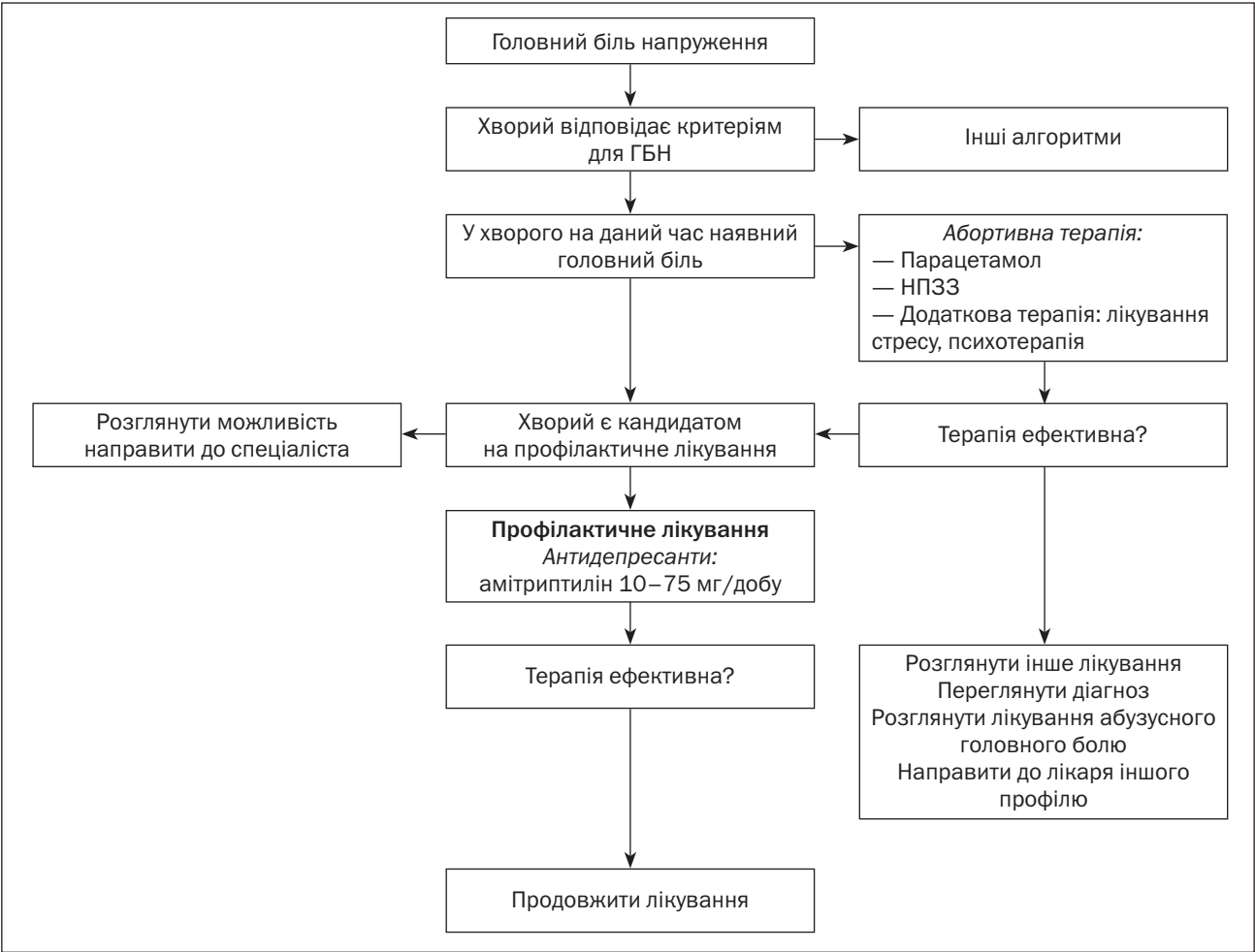


Рисунок 2. Алгоритм лікування та профілактики головного болю напруження (Institute for Clinical Systems Improvement, 2011)

Таблиця 1. Рекомендації ENFS з лікування гострого епізоду ГБН у дорослих

Засіб	Доза, мг	Рівень доказовості	Коментар
Ібупрофен	200–800	A	Розлади ШКТ, ризик кровотечі
Кетопрофен	25	A	Розлади ШКТ, ризик кровотечі
Аспірин	500–1000	A	Розлади ШКТ, ризик кровотечі
Напроксен	375–550	A	Розлади ШКТ, ризик кровотечі
Диклофенак	12,5–100	A	Розлади ШКТ, ризик кровотечі
Парацетамол	1000	A	Ризик розладів ШКТ значно менший, ніж при використанні інших НПЗЗ
Комбінація з кофеїном	65–200	B	Комбінація анальгетика з кофеїном є більш ефективною, ніж використання одного анальгетика чи НПЗЗ, але застосування такої комбінації має більшу ймовірність розвитку абзусного головного болю

лікарського засобу. На даний час на ринку лікарських засобів ібупрофен представлений різноманітними лікарськими формами.

Можливий не тільки пероральний прийом ібупрофену, але й топічне його застосування у вигляді гелю, ректальне (у вигляді супозиторіїв) і парентеральне (у вигляді розчинів для внутрішньовенного введення) [5–7]. Переваги натрію ібупрофену полягають у швидкості розчинення цієї сполуки, збільшенні біодоступності й швидкості досягнення максимальної концентрації в плазмі крові.

Основні фармакокінетичні параметри ібупрофену, зокрема концентрація енантимерів у плазмі або площа під фармакокінетичною кривою, залежать від лікарської форми й дози препарату.

Проведені дослідження щодо вибору форми ібупрофену при лікуванні ГБН [8, 9, 27] показали, що сольові препарати ібупрофену поглиналися швидше, ніж ібупрофен у формі кислоти (табл. 2). Поглинання натрію ібупрофену починається менше ніж за 6,4 хв і вдвічі швидше, ніж в ібупрофену у формі кислоти. Показники T_{lag} і $T_{CmaxRef}$ продемонстрували ранній початок й підвищену швидкість абсорбції солей ібупрофену порівняно з ібупрофеном у формі кислоти, і ці дані можуть передбачати більш швидкий початок аналгезії.

Фармакокінетичні показники в дітей віком понад 2 роки і підлітків не відрізняються від таких у дорослих. Виняток становлять лише діти молодші від 2 років, у яких метаболізм ібупрофену значно нижчий, ніж у дорослих, що вимагає правильного режиму дозування препарату залежно від маси тіла дитини. Зі збільшенням віку відзначається деяке зростання періодів напіввиведення, що відображає вікові зміни процесів метаболізму та кліренсу, проте в літніх людей виведення ібупрофену не зазнавало значних змін.

Ібупрофен має велику доказову базу з безпеки, завдяки чому в багатьох країнах світу знаходиться в безрецептурному відпуску (у дозах менших від 1200 мг).

Безпека ібупрофену продемонстрована в багатьох великих клінічних дослідженнях. Найбільший інтерес

становить багаточентрове рандомізоване дослідження, проведене в 1999 р. у Франції за участю 8677 пацієнтів (PAIN study), метою якого було порівняння ефективності та переносимості безрецептурних анальгетиків: АСК, парацетамолу та ібупрофену. Було показано, що ібупрофен (у дозі меншій від 1200 мг) переноситься так само добре, як і парацетамол, що вважався раніше еталом безпеки, а порівняно з АСК викликає значно меншу частоту побічних реакцій [10, 30]. Ібупрофен не утворює токсичних метаболітів, його токсичність після випадкового або навмисного передозування нижча, і він має відносно більший терапевтичний індекс (приблизно в 4 рази вищий, ніж у парацетамолу). Для ібупрофену не характерний розвиток синдрому Рея (гостра печінкова енцефалопатія в дітей на тлі прийому АСК) [11, 12].

При порівнянні частоти небажаних реакцій з боку ШКТ відзначено, що для ібупрофену характерна висока безпека, обумовлена наявністю малоактивного енантіомеру R, який є конкурентом для активної форми S за активний центр ЦОГ-1, що відповідає за синтез простагландинів, що забезпечують захист слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Крім того, короткий період напіввиведення ібупрофену також, можливо, дає переваги з точки зору безпеки застосування цього лікарського засобу.

Ібупрофен є ефективним анальгетиком при гострому больовому синдромі різного генезу. У дозі 400 мг неодноразово довів свою перевагу порівняно з плацебо при післяопераційному, зубному болі, болі в горлі, дисменореї, головному болі напруження й мігрені, травмі м'яких тканин, невралгіях і міалгіях, а також при низці інших станів, що супроводжуються вираженим больовим синдромом.

При головному болі ібупрофен як препарат першого ряду входить до переліку анальгетиків, рекомендованих ВООЗ, а також Європейською федерацією неврологічних товариств для терапії нападу мігрені легкої та середньої тяжкості (клас А) [13, 14]. Ефективність ібупрофену в терапії цефалгій доведена в багатьох пла-

Таблиця 2. Підходи до вибору препарату для усунення ГБН

Показник	Ібупрофен у формі кислоти (n = 30)	Натрієва сіль ібупрофену (n = 28)
T _{lag} , GM (99,3% ДІ), хв	10,9 (8,8–13,6)	6,4 (5,4–7,6)
Особи з Tlag ≤ 5 хв (95% ДІ), %	7 (0–16)	21 (6–37)
T _{низ} , тест на Ref GLSM відношення (95% ДІ)		0,42 (0,32–0,55)
T _{сеп} , тест на Ref GLSM відношення (95% ДІ)		0,40 (0,30–0,53)
T _{вис} , тест на Ref GLSM відношення (95% ДІ)		0,38 (0,29–0,50)
T _{сmaxRef} , тест на Ref GLSM відношення (95% ДІ)		3,22 (1,99–5,21)
T _{макс} , середній, хв	135	41,5
C _{макс} , середнє арифметичне відношення, мг/мл	29,1 (7,6)	37,8 (10,8)

Примітка: GLSM – відношення скоригованих геометричних середніх.

цебо-контрольованих клінічних дослідженнях, а також кількох метааналізах, у тому числі в дітей і підлітків [15–25].

За результатами декількох рандомізованих подвійних сліпих досліджень із паралельними групами (за участю 226 пацієнтів) було встановлено, що значного усунення ГБН протягом першої години, що повністю зникає до трьох годин, досягають 70 % пацієнтів, які приймали натрієву сіль ібупрофену в дозі 400 мг, порівняно з групою, що приймала ібупрофен у формі кислоти [28, 29].

При хронічному ГБН терапевтична мета лікування полягає в зменшенні тяжкості й частоти головного болю. Профілактичне лікування може бути призначене за наявності ГБН ≥ 2 днів на тиждень.

На жаль, існує небагато проспективних і рандомізованих контрольованих досліджень у дітей порівняно з дорослими, які б виявили найбільш ефективний і безпечний метод лікування хронічного ГБН.

Одним із препаратів, який використовується в дитячій практиці, є амітриптилін у дозі 10–100 мг на ніч, що є препаратом вибору при лікуванні частого епізодичного або хронічного ГБН. Для кращої переносимості препарат призначають спочатку в мінімальній дозі (10 мг), із поступовим збільшенням на 10–25 мг кожні 1–2 тижні. Для аналізу ефективності терапії рекомендується вести календар. Профілактика, яка, на перший погляд, здається неефективною, не повинна перериватися; 2–3 місяці — це мінімальний термін для досягнення явного ефекту. Тривалість лікування визначається лікарем.

Хронічний ГБН часто залишається рефрактерним до медикаментозного лікування, що є приводом розглядати програми терапії з акцентом на психотерапевтичних методиках.

Немедикаментозні засоби профілактики ГБН подібні таким, що активно використовуються при мігрені й направлені на модифікацію і підтримку здорового способу життя (нормалізація сну, регулярне раціональне харчування, фізична активність, попередження пускових факторів головного болю, уникання емоційних стресів), хоча ще немає переконливих даних щодо їх ефективності.

Може також бути використана біобіохеіморальна терапія, яка включає в себе: пізнавально-поведінкову, релаксаційну терапію, метод біологічно-зворотного зв'язку та ін.

Мета *пізнавально-поведінкової* терапії полягає в тому, щоб навчити пацієнта ідентифікувати думки й твердження, які призводять до напруження і погіршують головний біль. Однак також немає переконливих доказів щодо її ефективності чи неефективності.

Навчання *релаксації* полягає в тому, щоб допомогти пацієнту навчитися керувати напруженням, яке виникає протягом щоденної активності. Навчання релаксації включає діапазон афективних, пізнавальних і поведінкових методів, таких як дихальні вправи і медитація (аутотренінг).

Аутогенне тренування ґрунтується на використанні самовпливу на регуляцію психічних і вегетативних

функцій. При цьому виникає розслаблення скелетних м'язів, регулюється серцевий ритм, частота й глибина дихання.

Дихально-релаксаційна терапія включає елементи психічної та м'язової релаксації. Пацієнт навчається діафрагмальному (черевному) диханню зі співвідношенням тривалості вдиху до видиху 1 : 2. Перехід на черевний тип дихання викликає рефлекс Геринга — Брейєра, який сприяє зменшенню активності ретикулярної формації стовбура мозку, зниженню психічного напруження, зменшенню гіпервентиляційного синдрому й тривоги.

Фізична терапія широко використовується для лікування ГБН і включає корекцію осанки, масаж, мануальну терапію, постізометричну релаксацію, гарячі й холодні компреси, ультразвук та електростимуляцію. Подібні методи можуть бути ефективними, але більшість із них не були оцінені в дослідженнях.

Постізометрична релаксація є різновидом мануальної терапії. Сутність методики полягає в поєднанні короткочасної (5–10 с) ізометричної роботи мінімальної інтенсивності й пасивного розтягнення м'язів на видиху. Постізометрична релаксація призводить до стійкого зниження м'язового напруження й болючості.

Слід звертати увагу на наявність ГБН і супутньої патології. Виявлення тривожних розладів і порушення настрою потребує консультації психотерапевта. Слід оцінити наявність депресії з ризиком суїциду перед використанням профілактичної терапії амітриптиліном. Також важливими є виявлення й лікування інших симптомів (запаморочення, порушення сну), які можуть посилювати ГБН. Слід також проводити роз'яснення пацієнтам та їх сім'ям, що одужання, як правило, займає період від декількох тижнів до декількох місяців.

Таким чином, при лікуванні ГБН слід починати з препаратів на основі ібупрофену або парацетамолу, оскільки вони більш безпечні, ніж інші, і можуть використовуватись як безрецептурні [26]. На сьогоднішній день ібупрофен у формі натрієвої солі має значно вищу ефективність при лікуванні больового синдрому.

Пацієнти з хронічним ГБН повинні обмежити використання анальгетиків до двох днів на тиждень, щоб попередити розвиток хронічного щоденного головного болю.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Список літератури

1. Ozge A., Termine C., Antonaci F. et al. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part I: Diagnosis. *J. Headache Pain*. 2011. 12 (1). 13–23.
2. Anttila P., Metsahonkala L., Sillanpaa M. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics*. 2006. 117 (6). 1197–1201.
3. Сергеев А.В. Мигрень и головная боль напряжения у детей: основные подходы к эффективной терапии. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2012. 11 (5). 64–9.
4. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике /

Т.Дж. Стайнер и соавт. Практическое руководство для врачей; перевод с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой. М.: ООО «ОГГИ.РП», 2010. 56 с.

5. Geisslinger G., Dietzel K., Bezler H. et al. Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989. 27 (7). 324-328.

6. Schleier P., Prochnau A., Schmidt-Westhausen A.M. et al. Ibuprofen sodium dehydrate, an ibuprofen formulation with improved absorption characteristics, provides faster and greater pain relief than ibuprofen acid. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. 45 (2). 89-97.

7. Dewland P.M.P., Reader S., Berry P. Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC Clin. Pharmacol.* 2009. 9. 19.

8. Herndon C.M., Hutchison R.W., Berdine H.J. et al. Management of Chronic Nonmalignant Pain with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Joint Opinion Statement of the Ambulatory Care, Cardiology, and Pain and Palliative Care Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2008. 28 (6). 788-805.

9. Pavliv L., Voss B., Rock A. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a rapid infusion of i.v. ibuprofen in healthy adults. *Am. J. Health-System Pharm.* 2011. 68 (1). 47-51.

10. Moore N., van Ganse E., Le Parc J.M. et al. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. A large-scale, randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin. Drug Invest.* 1999. 18 (2). 89-98.

11. Whitefield M., O. Kane C.J., Anderson S. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2002. 27 (6). 409-417.

12. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995. 273. 929-933.

13. Aids for management of common headache disorders in primary care 2007. Доступно: www.who.int/entity/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf

14. Evers S., Afra J., Frese A. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2009. 16 (9). 968-981.

15. Rabbie R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. 10. CD008039.

16. Verhagen A.P., Damen L., Berger M. Y. et al. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2010. 154. A1924.

17. Suthisang C., Poolsup N., Kittikulsuth W. et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann. Pharmacother.* 2007. 41 (11). 1782-1791.

18. Silver S., Gano D., Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *J. Paediatr. Child Health.* 2008. 44 (1-2). 3-9.

19. Damen L., Bruijn J.K., Verhagen A.P. et al. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics.* 2005. 116 (2). e295-302.

20. Hersh E.V., Kane W.T., O'Neil M.G. et al. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2011. 32 (3). 22. 24-30; quiz 31-32.

21. Ahmad N., Grad H.A., Haas D.A. et al. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. *Anesth. Prog.* 1997. 44 (4). 119-126.

22. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. 25 (9). 2207-2222.

23. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.* 2010. 44 (3). 489-506.

24. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses 2012. Резюме документа: whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf

25. Report of the WHO Expert Committee 2011 (including the 17th WHO Model List of Essential Medicines and the 3rd WHO Model List of Essential Medicines for Children). Резюме документа: whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_965_eng.pdf

26. Rainsford K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology.* 2011. 19 (6). 293-297.

27. Miles L. et al. Predicting rapid analgesic onset of ibuprofen salts compared with ibuprofen acid: T_{lag} , T_{low} , T_{med} and a novel parameter, $T_{CmaxRef}$. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018 Aug. 34 (8). 1483-1490.

28. Packman E., Leyva R., Kellstein D. Onset of analgesia with ibuprofen sodium in tension-type headache: a randomized trial. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences.* 2015. 1. 13.

29. Pierce C., Voss B. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A Meta-Analysis and Qualitative Review. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 44. 489-506.

30. Dewland P., Reader S. Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC Clinical Pharmacology.* 2009. 9. 19.

Отримано/Received 11.01.2020

Рецензовано/Revised 23.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2020 ■

Квашнина Л.В.

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ, Україна

Лечение головной боли напряжения у детей: плюсы и минусы существующих методов

Резюме. В статье представлены современные методы профилактики и лечения головной боли напряжения у детей. Приведены данные доказательной медицины относительно эффективности и безопасности ибупрофена как препарата

первого выбора, а также отмечены преимущества ибупрофена в форме натриевой соли.

Ключевые слова: головная боль напряжения, дети, лечение, ибупрофен

L.V. Kvashnina

SI "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The treatment of tension headache in children: the advantages and disadvantages of the current methods

Abstract. The article deals with the modern methods of prophylaxis and treatment of headache tension in children. The article demonstrates the evidence data of effectiveness and safety of ibuprofen

as a medical drug of the first line to treat a tension headache as well as the advantages of ibuprofen sodium.

Keywords: tension headache; children; treatment; ibuprofen

Час початку лікувальної гіпотермії та перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених

Резюме. Актуальність. Сучасний стандарт проведення лікувальної гіпотермії у доношених новонароджених дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією вимагає початку гіпотермії протягом перших шести годин життя. Невирішеним залишається питання щодо можливих переваг раннього початку гіпотермії (у віці першої години життя) з урахуванням різних моделей проведення процедури. **Метою** нашої роботи було дослідження зв'язків між часом початку фази пасивного охолодження лікувальної гіпотермії та короткостроковими наслідками гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. **Матеріали та методи.** Аналіз проявів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії проводився залежно від часу початку гіпотермії: в першу годину життя чи протягом перших 2–6 годин життя. **Результати.** У дослідження були включені 129 доношених новонароджених з асфіксією при народженні, яким проводилась лікувальна гіпотермія (модель системної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження). Серед немовлят із раннім початком охолодження в 27,7 % (23/83) випадків перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії був несприятливим. Серед новонароджених із більш пізнім початком гіпотермії 36,1 % (13/46) дітей мали несприятливий перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Не встановлено вірогідних відмінностей між групами з різним часом початку пасивного охолодження щодо частоти реєстрації деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозку та летальних випадків унаслідок розвитку постішемічного набряку мозку і поліорганної недостатності ($p = 0,551$). Між групами спостереження були виявлені вірогідні відмінності щодо значень центральної температури на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії ($33,17 \pm 0,11$ °C проти $33,85 \pm 0,18$ °C), віку досягнення цільової температури ($4,64 \pm 0,65$ години проти $7,52 \pm 1,35$ години), тривалості госпіталізації в неонатальному стаціонарі ($27,3 \pm 1,4$ днів проти $33,8 \pm 2,7$ днів, $p = 0,020$). **Висновки.** Не виявлено вірогідних відмінностей щодо короткострокових наслідків гіпоксично-ішемічного ураження залежно від часу початку пасивного охолодження в межах перших 6 годин життя. Але немовлята, які підлягали пасивному охолодженню протягом першої години життя, мали більш низькі значення центральної температури на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та швидше досягали цільової температури лікувальної гіпотермії.

Ключові слова: новонароджені; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) обумовлює значну частку уражень нервової системи новонароджених дітей і є другою з найпоширеніших причин дитячої інвалідності, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу [1, 2].

Лікувальна гіпотермія (ЛГ, терапевтична гіпотермія) є стандартом ведення новонароджених з ГІЕ помірного та тяжкого ступеня. Нині ЛГ є єдиним доступним методом лікування, який забезпечує зниження ризику смерті або інвалідності в дітей віком 18–24 місяці і покращує довгостроковий прогноз нейророзвитку. Але

все ж сукупні показники летальності та інвалідності при ГІЕ залишаються високими (40–50 %) навіть за умови проведення ЛГ [3–7]. Це примушує дослідників переглядати стандарти проведення ЛГ. У п'яти великих рандомізованих клінічних випробуваннях критерії включення й умови реалізації ЛГ були схожими [8–12]. Зокрема, в усіх цих дослідженнях був задекларований вік початку ЛГ ≤ 6 годин життя. Цей вік — терапевтичне вікно, що відповідає латентному періоду ГІЕ, коли відбувається короткочасне відновлення окисного метаболізму і є можливість запобігти вторинній енергетичній недостатності та розвитку реперфузії, відповідальних за втрату нейронів [13, 14].

Дані досліджень, проведених на експериментальних моделях ГІЕ, показують, що чим раніше починається охолодження, тим більша ймовірність сприятливого прогнозу [15–17]. Аналогічно у великому клінічному дослідженні D.V. Azzopardi та співавт. (2009) була виявлена тенденція до покращення результатів у дітей, охолоджених до 4 годин життя [8, 17]. Але дотепер тільки одне когортне дослідження, що включало 65 новонароджених, які вижили, продемонструвало поліпшення результатів моторного розвитку через 18–20 місяців при ранньому початку ЛГ (≤ 3 годин життя) [18]. А в опублікованому в 2019 році ретроспективному когортному дослідженні M. Guillot та співавт. рання ЛГ, що почалася до 3 годин життя, не була пов'язана ні зі зменшенням проявів ураження головного мозку за даними МРТ, ні з кращими результатами розвитку нервової системи [14].

Дослідження останніх років зосередились на проблемі спонтанної/пасивної гіпотермії — зниженні температури тіла протягом перших 16 годин після народження без додаткових втручань. Спонтанну гіпотермію вважають проявом порушень чи зміни схеми терморегуляції у дітей із постгіпоксичними ураженнями ЦНС. У новонароджених із помірною та тяжкою ГІЕ спонтанно виникає гіпотермія, причому в дітей із тяжкою ГІЕ температура тіла була нижча порівняно з немовлятами з помірною ГІЕ [7, 19]. Доведено, що при проведенні активного охолодження новонароджені з короткостроковим несприятливим прогнозом ГІЕ (значним ураженням сірої речовини на МРТ) потребували меншої інтенсивності охолодження (вищої температури пристрою для охолодження) для підтримки центральної температури (температури ядра, ректальної температури) в межах 33,0–34,0 °C протягом 72 годин [7].

ЛГ із підтримкою температури 33,0–34,0 °C протягом 72 годин забезпечує оптимальне ведення дітей з ГІЕ в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії країн з високим рівнем доходів. Новітня практика ЛГ в умовах країн з обмеженими ресурсами — сприяння пасивному охолодженню. Пасивне охолодження як фізіологічна відповідь на гіпоксію-ішемію, що розвивається у дітей з ГІЕ в перші години після народження, включене в алгоритм ЛГ, однак потенційний нейропротекторний ефект залишається невідомим [20].

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога

новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225) проводиться системна гіпотермія з використанням простих засобів охолодження. ЛГ може починатися з контрольованого пасивного охолодження з постійним моніторингом ректальної або аксиллярної температури тіла дитини. Активне охолодження до досягнення дитиною віку 6 годин розпочинає персонал транспортної бригади до початку або під час транспортування. Мета — досягнути потрібної температури тіла (33,0–34,0 °C) новонародженого протягом 1 години.

Можливим є початок контрольованого пасивного охолодження з першої години життя відразу після закінчення первинної реанімації, якщо дані анамнезу і стан дитини свідчать про можливість виникнення ГІЕ. Але виникає питання щодо впливу часу ініціації гіпотермії (фази пасивного охолодження) на ефективність ЛГ (чи будуть мати діти з більш раннім початком ЛГ більш сприятливий перебіг ГІЕ).

Тож **метою** нашого дослідження був аналіз проявів ГІЕ залежно від часу початку гіпотермії: в першу годину життя чи протягом перших 2–6 годин життя.

Матеріали та методи

На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дослідження було одноцентровим, когортним, проспективним і проводилось на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева ДОР» протягом 2015–2018 років.

Критеріями включення були: верифікований діагноз тяжкої асфіксії при народженні у доношених дітей, наявність підписаної батьками інформованої згоди про проведення втручання, проведення ЛГ. Наявність показань, процедура ЛГ, алгоритм ведення в постасфіктичному періоді та проведення температурного моніторингу відповідали положенням уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225).

Як короткотермінові критерії несприятливого прогнозу розглядали смерть внаслідок поліорганної недостатності та постішемічного набряку мозку, діагностику деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозку при нейросонографічному обстеженні. Як додаткові критерії сприятливого короткотермінового прогнозу (у разі відсутності деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозкової тканини) розглядались відсутність електроенцефалографічних елементів судом, наявність повноцінного перорального харчування [7, 20].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.1. Розраховували статистичні критерії, що можуть бути використані для вибірок з розподілом, який не відповідає нормальному: точний критерій Фішера, U-критерій Манна — Уїтні. Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося за $< 0,05$.

Результати

У загальну групу спостереження були включені 129 доношених новонароджених дітей, які мали тяжку асфіксію при народженні та прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії і яким проводилась ЛГ. Серед них 93 (72,1 %) дитини не мали несприятливих короткочасових наслідків ГІЕ: відсутні деструктивні зміни мозкової тканини, не було судомних проявів (клінічних, електроенцефалографічних), повне пероральне харчування. 36 (27,9 %) новонароджених мали деструктивні зміни мозкової тканини і/або померли протягом неонатального періоду. За часом ініціації гіпотермії всі пацієнти були розподілені так: контрольоване пасивне охолодження з першої години життя проводилось у 83 (64,3 %) дітей. У 46 (35,7 %) новонароджених ЛГ розпочиналася пізніше (2-га — 6-та година життя).

Серед немовлят із раннім початком охолодження 60 (72,3 %) дітей мали сприятливий перебіг ГІЕ. В 23 (27,7 %) випадках перебіг ГІЕ був несприятливим. 8 (9,6 %) немовлят померли внаслідок розвитку постішемічного набряку мозку і поліорганної недостатності, 15 (18,1 %) немовлят мали деструктивні гіпоксично-ішемічні зміни тканини головного мозку.

33 (71,7 %) новонароджені з початком ЛГ протягом 2–6-ї години життя мали сприятливий перебіг ГІЕ. Серед новонароджених із більш пізнім початком гіпотермії померли 2 (4,3 %) дитини, деструктивні ураження мозкової тканини мали 11 (30,6 %) (всього 13 новонароджених із несприятливим перебігом ГІЕ — 36,1 %). Згідно з підрахунком точного критерію Фішера були відсутні вірогідні відмінності між частотою несприятливих наслідків ГІЕ в групах з різним часом початку ГІЕ ($p = 0,551$). Не було встановлено вірогідних відмінностей і стосовно частоти летальних наслідків ($p = 0,237$).

Були проаналізовані відмінності груп спостереження щодо показників оцінки за шкалою Апгар, кислотно-лужного стану, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, даних вимірювання мозкового кровотоку, тривалості госпіталізації в стаціонарі, часу досягнення повного перорального харчування, а також центральної температури на момент госпіталізації та віку досягнення цільового температурного коридору (табл. 1).

Між групами спостереження були виявлені вірогідні відмінності щодо тривалості госпіталізації дітей групи з початком ЛГ в 1-шу годину життя і групи з початком ЛГ на 2-гу — 6-ту годину ($27,3 \pm 1,4$ дня проти $33,8 \pm 2,7$ дня, $p = 0,020$). Але при цьому не були виявлені відмінності щодо тяжкості клінічних проявів ГІЕ. Серед немовлят із більш раннім початком ЛГ ГІЕ тяжкого ступеня (оцінка за шкалою Сарнат) у перші дні життя мали 17 (20,5 %) дітей, при більш пізньому початку — 5 (10,9 %) ($p = 0,223$).

Реєструвались вірогідні відмінності центральної температури на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії ($33,17 \pm 0,11$ °C проти $33,85 \pm 0,18$ °C, $p = 0,001$), віку досягнення цільової температури ($4,64 \pm 0,65$ години проти $7,52 \pm 1,35$ години, $p = 0,001$). Були виявлені вірогідні відмінності часток дітей у гру-

пах спостереження, які мали до моменту госпіталізації у відділення інтенсивної терапії температуру менше 33,0 °C: 28 (33,7 %) новонароджених у групі з початком ЛГ в 1-шу годину, 7 (15,2 %) дітей у групі з початком ЛГ на 2-гу — 6-ту годину ($p = 0,025$).

Факт відсутності вірогідних відмінностей короткострокових наслідків гіпоксично-ішемічного ураження залежно від часу початку пасивного охолодження може мати пояснення. По-перше, показання до початку ЛГ в межах першої години життя зазвичай стають очевидними при найтяжчих постасфіктичних ураженнях (вірогідні відмінності оцінки за шкалою Апгар в групах спостереження подані в табл. 1). По-друге, визначення точних часових меж 6-годинного терапевтичного вікна неможливе, тому що час дії пошкоджуючого фактора невідомий (у нашому дослідженні тільки у десятої частини пацієнтів цей час був очевидним — при відшаруванні плаценти). По-третє, згідно з наведеними раніше даними огляду літератури, ефективність раннього (в межах перших 6 годин життя) початку ЛГ (апаратної ЛГ) не є доведеною. В дослідженні Д.М. Суркова та співавт. (2019) отримано подібні результати, але стосовно інших часових проміжків початку ЛГ до 6 годин життя і протягом 6–24 годин [21]. Звуження часових рамок терапевтичного вікна в межах перших 6 годин життя не впливає на результати нервово-психічного розвитку згідно з дослідженнями С.П. Лапонога та співавт. (2011), але висновки отримано для методики краніоцебральної гіпотермії [22].

Ініціювання пасивного охолодження в пологовому будинку перед госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії має вирішальне значення для більш раннього початку і більш швидкого досягнення цільової температури у дітей із постасфіктичним ушкодженням [17, 20]. Але новонароджені з раннім початком ЛГ видаються й більш схильними до виникнення переохолодження, можливо, через феномен спонтанної гіпотермії як прояв порушення терморегуляції при ГІЕ. Тож баланс потенційних нейропротекторних ефектів і можливих ушкоджуючих вторинних змін потребує подальшого вивчення.

Висновки

Не виявлено вірогідних зв'язків між часом початку пасивного охолодження в межах перших 6 годин життя та короткотерміновими наслідками гіпоксично-ішемічного ураження при проведенні системної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження. Немовлята, які підлягали пасивному охолодженню протягом першої години життя, мали нижчі значення центральної температури на момент госпіталізації та швидше досягали цільової температури охолодження, що обумовлювало потенційно позитивний ефект. Але істотним був також ризик виникнення феномену переохолодження (вірогідно вища частка дітей, які мали до моменту госпіталізації у відділення інтенсивної терапії температуру менше 33,0 °C).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Таблиця 1. Характеристика груп з різним часом початку ЛГ

Показники	Група з початком ЛГ у 1-шу годину життя (n = 83)					Група з початком ЛГ на 2-гу — 6-ту годину життя (n = 46)					Вірогідність відмінностей
	Середнє	Похибка середнього	Медіана	Minimum	Maximum	Середнє	Похибка середнього	Медіана	Minimum	Maximum	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Маса при народженні, г	3383	47	3350	2365	5050	3451	93	3400	2300	5100	0,754
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині	2,68	0,15	2,00	0,00	6,00	3,63	0,26	3,0	1,00	7,00	0,003
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині	4,50	0,14	4,00	1,00	8,00	5,52	0,23	6,00	0,00	8,00	0,000
Артеріальний тиск	52,75	1,36	51,00	34,00	83,00	53,34	2,13	53,00	34,00	87,00	0,840
Частота серцевих скорочень	120,99	2,27	118,5	74,00	162,0	127,8	3,32	127,00	72,00	168,00	0,065
Оцінка кислотно-лужного стану, ВЕ (1-ша)	-7,60	0,60	-7,50	-18,10	14,80	-6,5	0,95	-5,90	-22,70	17,70	0,115
Оцінка кислотно-лужного стану, рО ₂ , мм рт.ст. (1-ша)	65,53	3,17	58,50	50,00	156,0	57,50	3,05	54,00	20,00	140,00	0,143
Оцінка кислотно-лужного стану, рСО ₂ , мм рт.ст. (1-ша)	38,11	1,65	35,25	15,50	87,00	38,83	1,87	36,50	21,00	82,00	0,612
Оцінка кислотно-лужного стану, рН (1-ша)	7,30	0,01	7,30	6,90	7,53	7,30	0,016	7,31	7,02	7,51	0,761
Лактат крові, ммоль/л (1-й день)	3,11	0,45	3,50	0,120	6,80	10,38	6,12	4,00	0,08	77,00	0,29
Оцінка кислотно-лужного стану, ВЕ (2-га)	-3,39	0,54	-4,15	-13,00	7,50	-3,22	0,88	-3,50	-15,00	15,00	0,96
Оцінка кислотно-лужного стану, рО ₂ , мм рт.ст. (2-га)	55,29	1,95	52,50	35,90	121,0	52,24	2,03	53,00	31,00	78,00	0,390
Оцінка кислотно-лужного стану, рСО ₂ , мм рт.ст. (2-га)	38,66	1,66	38,00	27,000	86,00	37,22	1,45	35,50	26,00	60,00	0,913
Оцінка кислотно-лужного стану, рН (1-га)	7,36	0,01	7,370	6,90	7,51	7,367	0,01	7,35	7,20	7,57	0,897
Лактат крові, ммоль/л (1-й день)	1,48	0,27	1,10	0,40	4,50	3,37	1,15	1,65	0,35	10,60	0,444
Швидкість кровотоку передньої мозкової артерії (систолічна), 1-й день, см/с	33,04	2,34	29,75	10,70	67,00	29,22	2,30	26,80	15,00	55,000	0,547
Швидкість кровотоку передньої мозкової артерії (діастолічна), 1-й день, см/с	10,42	0,97	8,70	0,00	28,00	9,68	1,20	7,75	2,70	25,00	0,566

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Індекс резистентності передньої мозкової артерії, 1-й день	0,68	0,02	0,68	0,46	1,00	0,68	0,02	0,70	0,44	0,91	0,580
Швидкість кровотоку передньої мозкової артерії (систолічна), 2-й день, см/с	35,55	2,70	35,04	6,80	90,00	32,42	3,21	28,30	14,02	80,90	0,150
Швидкість кровотоку передньої мозкової артерії (діастолічна), 2-й день, см/с	11,76	1,17	10,90	1,70	32,00	11,81	1,76	7,43	4,30	34,96	0,644
Індекс резистентності передньої мозкової артерії, 2-й день	0,64	0,02	0,70	0,40	0,80	0,73	0,11	0,64	0,40	0,70	0,683
Швидкість кровотоку у вені Галена, 1-й день, см/с	6,30	0,47	6,00	0,00	15,50	6,31	0,92	4,60	2,000	16,70	0,546
Швидкість кровотоку у вені Галена, 2-й день, см/с	6,54	0,40	6,00	3,10	12,00	10,19	3,87	5,70	5,50	12,00	0,898
Час досягнення повного перорального харчування, дні	20,53	192	20,00	7,00	34,00	20,53	1,67	20,00	7,0	51,00	0,171
Тривалість госпіталізації, дні (дітей, які вижили)	27,27	1,40	26,00	12,00	64,00	34,11	2,70	31,00	17,00	76,00	0,020
Ректальна температура на момент госпіталізації, °C	33,17	0,11	33,30	29,50	36,50	33,85	0,18	33,75	31,40	36,40	0,001
Вік досягнення цільової температури, години	4,64	0,65	4,00	1,00	–	7,52	1,35	6,000	3,00	–	0,001

Список літератури

1. Lee A.C. et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr. Res.* 2013. Vol. 74(1). P. 50-72.

2. Lawn J.E et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival/Lancet Every Newborn Study Group. *Lancet.* 2014. Vol. 12. № 384(9938). P. 189-205.

3. Jacobs S.E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD003311.

4. Enweronu-Laryea C. et al. Core temperature after birth in babies with neonatal encephalopathy in a sub-Saharan African hospital setting. *J. Physiol.* 2019. Vol. 597(15). P. 4013-4024.

5. El-Dib M.et al. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6h after birth? *Pediatr. Res.* 2019. Vol. 85. P. 442-448.

6. Chiang M.C., Jong Y.J., Lin C.H. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Neonatol.* 2017. Vol. 58(6). P. 475-483.

7. Mietzsch U. et al. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J. Physiol.* 2020. Vol. 598(2). P. 415-424.

8. Shankaran S. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1574-1584.

9. Gluckman P.D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 663-670.

10. Azzopardi D.V. et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy/TOBY Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1349-1358.

11. Simbruner G., Mittal R.A., Rohlmann F., Muche R., neo.nEURO.network. Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010. Vol. 126. P. 771-778.

12. Jacobs S.E. et al. Wholebody hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165. P. 692-700.

13. Lemyre B., Chau V., Canadian Paediatric Society. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr. Child. Health.* 2018. Vol. 23(4). P. 285-291.

14. Guillot M. et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr. Open.* 2019. Vol. 21. № 3(1). P. 000442.

15. Roelfsema V. et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2004. Vol. 24. P. 877-886.

16. Sabir H. et al. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke.* 2012. Vol. 43. P. 3364-3370.

17. Lemyre B. et al. Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. *Paediatr. Child. Health.* 2017. Vol. 22(5). P. 264-268.

18. Thoresen M. et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013. Vol. 104(3). P. 228-233.

19. Enweronu-Laryea C. et al. Core temperature after birth in babies with neonatal encephalopathy in a sub-Saharan African hospital setting. *J. Physiol.* 2019. Vol. 597(15). P. 4013-4024.

20. Shellhaas R. A. et al. Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates'. 'The American Clinical Neurophysiology Society's. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011. Vol. 28. P. 611-617.

21. Сурков Д.М., Мохульська О.М. Контроль температури тіла під час проведення лікувальної гіпотермії у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. № 1. Р. 26-32.

22. Лапоног С.П. Особливості перебігу змін температур у новонароджених з тяжкою асфіксією під час сеансу краніоцеребральної гіпотермії. Медичні перспективи. 2011. Т. XVI. № 2. С. 35-42.

Отримано/Received 04.01.2020

Рецензовано/Revised 15.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2020 ■

Information about author

Kateryna Sokolova, Postgraduate student of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mschilddoc@gmail.com; contact phone: + 38 (067) 9254403.

Соколова К.Ю.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Время начала лечебной гипотермии и течение гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных

Резюме. Актуальность. Современный стандарт проведения лечебной гипотермии у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией требует начала гипотермии в течение первых шести часов жизни. Нерешенным остается вопрос о возможных преимуществах раннего начала гипотермии (в возрасте первого часа жизни) с учетом различных моделей проведения процедуры. **Целью** нашей работы было исследование связей между временем начала фазы пассивного охлаждения лечебной гипотермии и краткосрочными последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии. **Материалы и методы.** Анализ проявлений гипоксически-ишемической энцефалопатии проводился в зависимости от времени начала гипотермии: в первый час жизни или в течение первых 2–6 часов жизни. **Результаты.** В исследование включены 129 доношенных новорожденных с асфиксией при рождении, которым проводилась лечебная гипотермия (модель системной гипотермии с использованием простых средств охлаждения). Среди младенцев с ранним началом охлаждения в 27,7 % (23/83) случаях течение гипоксически-ишемической энцефалопатии было неблагоприятным. Среди новорожденных с более поздним началом гипотермии 36,1 % (13/46) детей имели неблагоприятное течение гипоксически-

ишемической энцефалопатии. Не установлены достоверные различия между группами с разным временем начала пассивного охлаждения относительно частоты регистрации деструктивных гипоксически-ишемических поражений мозга и летальных случаев вследствие развития постишемического отека мозга и полиорганной недостаточности ($p = 0,551$). Между группами наблюдения выявлены достоверные различия центральной температуры на момент госпитализации в отделение интенсивной терапии ($33,17 \pm 0,11$ °C против $33,85 \pm 0,18$ °C), возраста достижения целевой температуры ($4,64 \pm 0,65$ часа против $7,52 \pm 1,35$ часа), продолжительности госпитализации в неонатальном стационаре ($27,3 \pm 1,4$ дня против $33,8 \pm 2,7$ дня, $p = 0,020$). **Выводы.** Не выявлены достоверные отличия краткосрочных последствий гипоксически-ишемического поражения в зависимости от времени начала пассивного охлаждения в пределах первых 6 часов жизни. Однако младенцы, подлежащие пассивному охлаждению в течение первого часа жизни, имели более низкие значения центральной температуры на момент госпитализации и быстрее достигали целевой температуры охлаждения.

Ключевые слова: новорожденные; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; лечебная гипотермия

K.Yu. Sokolova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The time of initiation of therapeutic hypothermia and the course of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns

Abstract. Background. The current algorithm for therapeutic hypothermia in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy requires the initiation of hypothermia within the first six hours of life. But the question remains unsolved about the possible benefits of early initiation of hypothermia (within the first hour of life), taking into account the different models of the procedure. The aim of our work was to investigate the relationship between the time of initiation of the phase of passive cooling of therapeutic hypothermia and the short-term effects of hypoxic-ischemic encephalopathy. **Materials and methods.** Analysis of manifestations of hypoxic-ischemic encephalopathy was performed depending on the time of hypothermia initiation: in the first hour of life or during the first 2–6 hours of life. **Results.** The study included 129 full-term infants with asphyxia at birth, who underwent therapeutic hypothermia (a model of systemic hypothermia using simple means of cooling). Among infants with an early initiation of cooling, the course of hypoxic-ischemic encephalopathy was unfavourable in 27.7 % (23/83) of cases. Among newborns with later initiation of hypothermia, 36.1 % (13/46) of children had an adverse course of

hypoxic-ischemic encephalopathy. No significant changes were found between the groups with different time of initiation of passive cooling in terms of the frequency of destructive hypoxic-ischemic brain lesions and fatal cases due to the development of post-ischemic brain edema and multiple organ failure ($p = 0.551$). Significant differences were observed between the groups in terms of the core body temperature at the time of hospitalization in the neonatal hospital (33.17 ± 0.11 °C vs. 33.85 ± 0.18 °C), the age at reaching the target temperature (4.64 ± 0.65 hours vs. 7.52 ± 1.35 hours), duration of hospitalization in neonatal department (27.3 ± 1.4 days vs. 33.8 ± 2.7 days, $p = 0.020$). **Conclusions.** No significant differences were found in the short-term effects of hypoxic-ischemic lesions depending on the initiation of passive cooling within the first 6 hours of life. However, infants, who were passively cooled during the first hour of life, had lower core body temperatures at the time of hospitalization and reached the target cooling temperature faster.

Keywords: newborns; hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас до участі в науково-практичній конференції з міжнародною участю

«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»

26 березня 2020 року

Місце проведення: м. Київ, вул. Хрещатик, 2 (Український дім).

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2020 році МОЗ та НАМН України» за № 106

ОРГАНІЗАТОР:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра дитячих інфекційних хвороб

ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ:

1. Проблемні питання імунопрофілактики у дітей в Україні.
2. Імплементация сучасних протоколів діагностики та лікування в практику дитячих інфекційних хвороб.
3. Етіологічні та патогенетичні підходи до лікування грипу, ГРВІ та ГРЗ у дітей.
4. Діагностика та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей.
5. Питання особливостей клінічного перебігу, діагностики, лікування дитячих респіраторних крапельних інфекцій у дітей.
6. Діагностика та лікування вірусних гепатитів у дітей.
7. Питання епідеміології, клініки, діагностики та лікування гострих нейроінфекцій у дітей.
8. Питання клінічного перебігу герпесвірусних інфекцій у дітей.
9. Проблемні питання інфекційних хвороб у дітей.
10. Рациональна антибактеріальна та протівірусна терапія найбільш поширених інфекційних захворювань у дітей.
11. Проблемні питання діагностики та лікування орфанних захворювань в клініці дитячих інфекційних хвороб.

До участі у роботі конференції запрошуються: дитячі інфекціоністи, педіатри, лікарі-інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, завідувачі та спеціалісти науково-дослідних лабораторій, лікарі станції/відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги, терапевти.

*Докладніше про програму конференції, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференції
ТОВ «МЕДІАМЕД» www.mediamed.com.ua*

Media.med

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ БЕЗКОШТОВНЕ

Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників



@mediamedconferences

Будемо раді бачити та чути вас серед учасників конференції!

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

КРАТАЛ

для дітей

головний біль,
запаморочення

швидка втомлюваність,
роздратованість

зміни настрою,
порушення сну

**Природна підтримка
серця в період активного
розвитку дитини**



Коротка інформація про лікарський засіб. Кратал для дітей. РП МОЗ України № UA/12660/01/01 від 16.08.2017. Склад: 1 таблетка містить екстракт плодів глідю — 21,5 мг; екстракт собачої кропиви — 43,5 мг; таурин — 433,5 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармако-терапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Код АТХ C01E X. Фармакологічні властивості. Кратал для дітей покращує кровопостачання та функціональний стан міокарда, підвищує фізичну працездатність, чинить заспокійливу дію. Показання. При вегетативних розладах (нейроциркуляторних та вегетосудинних, таких як підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, головний біль, запаморочення). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування: дітям від 6 до 11 років — по 1 таблетці 3 рази на добу; від 12 до 18 років — по 2 таблетки 3 рази на добу. Побічні реакції: алергічні реакції, диспептичні явища, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; 497-71-40. www.bcpp.com.ua. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

БХФЗ  bcrr

Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції у дітей

Резюме. У літературному огляді надані загальні уявлення про розлади вегетативної нервової системи, або вегетативну дисфункцію, у дитячому віці. Синдром вегетативної дисфункції є однією з найпоширеніших патологій серед популяції дітей, яка зустрічається у кожній третій дитини, а у 17–20 % дітей з часом може стати основою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, частих респіраторних інфекцій. Пізня діагностика та неадекватне лікування вегетативної дисфункції можуть призвести до значного зниження якості життя та розвитку нервово-психічних і соматичних захворювань. Лікування синдрому вегетативної дисфункції вимагає комплексного та індивідуального підходу в кожному конкретному випадку. Застосування рослинних препаратів є одним з ефективних і безпечних методів медикаментозної терапії вегетативної дисфункції у дітей та підлітків. Безліч клінічних досліджень з використанням фітопрепарату, до складу якого входять таурин, густий екстракт пустирника (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.), при лікуванні вегетативної дисфункції у дітей показали достатню ефективність і безпеку його застосування. Вплив терапії препаратом, до складу якого входять таурин, густий екстракт пустирника (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.), на стан серцево-судинної системи при лікуванні вегетативної дисфункції у дітей характеризується: нормалізацією частоти серцевих скорочень, систолічного, діастолічного і середнього артеріального тиску, нормалізацією циркадного ритму (збільшенням числа дітей із нормальним циркадним типом артеріального тиску — *dippers*), зменшенням імовірності виникнення непароксизмальної тахікардії, відновленням збудливості водія ритму, зниженням прояву синдрому ранньої реполяризації шлуночків. Таким чином, фітопрепарат, до складу якого входять таурин, густий екстракт пустирника (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.), можна вважати препаратом первинного вибору при лікуванні синдрому вегетативної дисфункції, що супроводжується схильністю до розвитку артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: вегетативні розлади; діти; лікування

Вступ

Розлади вегетативної нервової системи, або вегетативна дисфункція (ВД, рубрика G.90 за МКХ-10), — це захворювання організму, що характеризується симптомокомплексом розладів психоемоційної, сенсомоторної і вегетативної активності, пов'язаних із порушеннями вегетативної регуляції діяльності різних органів і систем.

Провідними соматичними ознаками ВД є симптоми розладу серцево-судинної системи [4, 16, 20, 21].

Згідно з уявленнями деяких вчених, вегетативні порушення в дітей і підлітків є проявом хвороби адаптації, в основі якої лежить дезінтеграція центральних регуляторних механізмів мозку [15]. Вегетативна дисфункція стає одним з найпоширеніших захворювань серед підлітків. Поширеність ВД у дітей коливається від 20 до 82 % [16]. Вегетативні порушення відзначаються в кожній третій дитини, а в 17–20 % дітей із часом можуть стати основою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, частих

респіраторних інфекцій тощо [5, 16, 19, 33]. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) порушення, що відповідають ВД, розглядаються в таких рубриках:

F 45.3 Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи;

G 90 Розлади вегетативної нервової системи;

G 90.8 Інші розлади вегетативної нервової системи;

G 90.9 Розлади вегетативної нервової системи не уточнені [7, 8].

До методів лікування ВД відносять: корекцію психоемоційної сфери; модифікацію способу життя; медикаментозну терапію, фізіотерапевтичні методи й санаторно-курортне лікування [2].

Медикаментозні підходи до лікування ВД у дітей і підлітків у даний час залишаються складною та актуальною проблемою. Застосування рослинних препаратів є одним з ефективних і безпечних методів медикаментозної терапії ВД у дітей і підлітків.

Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції

Дітям і підліткам із ВД рекомендується призначення медикаментозної терапії при неефективності заходів, спрямованих на модифікацію способу життя. Препаратами вибору початкової терапії ВД вважають рослинні лікарські засоби [8]. Серед різноманітних медикаментозних препаратів, що рекомендуються при лікуванні ВД у дітей і підлітків, особливе місце посідає Кратал для дітей (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), який має седативну, кардіо- і нейропротекторну дію. Інгредієнтами препарату Кратал для дітей є: таурин, густий екстракт собачої кропиви (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.) (в одній таблетці 433,5 мг, 43,5 і 21,5 мг відповідно) [1, 3].

Таурин

Основним компонентом препарату Кратал для дітей є таурин.

Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) був уперше виявлений у 1827 році як компонент жовчі бика і являє собою сірковмісну напівнезамінну амінокислоту. В основному таурин синтезується в печінці й нирках та ідентифікується в більшості інших клітин і тканин, включно з мозком, сітківкою, серцем, плацентою, лейкоцитами і м'язами. Таурин у більшості клітин організму людини присутній у дуже високих концентраціях, наприклад, більше ніж половина всієї маси вільних амінокислот у серцевому м'язі припадає на таурин [32, 37]. Його дефіцит не тільки викликає розвиток патологічних станів, а й скорочує тривалість життя в експериментальних тварин [35].

Таурин справляє численні і різноспрямовані ефекти, що впливають на фундаментальні метаболічні події в клітині (табл. 1) [30, 32].

Таурин має антидепресивну, анксиолітичну, кардіотропну, антигіпертензивну й протизапальну дію. Прийом таурину запобігає зниженню когнітивних функцій.

Антидепресивна й анксиолітична активність таурину

Наведені переконливі дані, що таурин чинить антидепресивну й анксиолітичну дію. В експериментальних дослідженнях встановлено, що призначення таурину при етанол-індукованій депресії ЦНС у щурів супроводжується збільшенням тривалості сну. Таурин у стрес-індукованих депресивних щурів запобігає порушенню просторової пам'яті й розвитку підвищеної тривожності. Призначення таурину приводило до зниження концентрації дофаміну, 5-гідрокситриптаміну й норадреналіну і підвищенню вмісту глутамату, кортикостерону, фактора росту фібробластів 2, фактора росту ендотелію судин і активності експресії нейротрофічного фактора в тканині мозку [37, 51].

Кардіотропна, антиаритмічна й гіпотензивна дія

Таурин має антиаритмічну, хронотропну й інотропну активність. Продемонстровано, що таурин при серцевій недостатності чинить помірну позитивну інотропну дію, сприяє діурезу, натрійурезу, інгібує дію норепінефрину й ангіотензину II [23, 36]. Навіть короткі курси терапії таурином сприяють покращанню гемодинаміки в пацієнтів із серцевою недостатністю [23].

Таурин має виражену антиаритмічну активність, в основі якої лежить його здатність модулювати вміст іонів K^+ , Na^+ і Ca^{2+} [43].

Застосування таурину запобігає розвитку гіпертонії в експериментальних тварин за рахунок зниження внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} , інгібування оксидативного стресу, симпатичної активності, а також збільшення діурезу [25, 43].

Таурин активує рецептори ГАМК, локалізовані в ендотеліальних клітинах, що призводить до розвитку вазодилатації і зниження артеріального тиску [45]. Антигіпертензивний ефект терапії таурином вище у хворих з більш високим артеріальним тиском, ніж у пацієнтів з більш низьким артеріальним тиском [47].

Здатність таурину чинити антидепресивну, анксиолітичну, кардіотропну й гіпотензивну дію обґрунтовує можливість його застосування при ВД у дітей і підлітків як патогенетичного лікарського засобу.

Екстракт собачої кропиви (*Leonurus cardiaca*)

Екстракт собачої кропиви містить численні активні речовини, у тому числі фуранові дитерпени (лабдани), алкалоїди (стахідрин), стерини, іридоїди, флавоноїди, тритерпеноїди урсанового ряду, антоціани, урсолову кислоту, холін, дубильні речовини, деривати кавової кислоти, органічні кислоти, вітаміни (А, Е, С), солі біометалів тощо.

Різні біологічно активні речовини, які містяться в екстракті собачої кропиви, забезпечують його широкий спектр дії. Екстракт собачої кропиви має антиоксидантну, седативну, нейропротекторну, кардіотропну, гіпотензивну, спазмолітичну, антиангінальну, сечогінну, протисудомну дію [1, 31].

Антиоксидантна дія

Продемонстровано, що екстракт собачої кропиви за рахунок вмісту кверцетину чинить могутню антиоксидантну дію [54]. Екстракт собачої кропиви високоєфективний як скавенджер вільних радикалів і селективно підтримує активність супероксиддисмутази й глутатіонпероксидази, при цьому пригнічуючи продукцію малонового діальдегіду [1].

Седативна дія

Седативний ефект екстракту собачої кропиви в 2–3 рази перевершує дію валеріани [6, 50].

Нейропротекторна дія

Нейропротекторна дія екстракту собачої кропиви в основному обумовлена активністю леонурину, що пригнічує генерацію кисневмісних активних метаболітів. Також леонурин підвищує експресію ендотеліального фактора росту судин (vascular endothelial growth factor — VEGF) у нейронах, астроцитах і ендотеліальних клітинах [53].

Кардіотропна, гіпотензивна дія

Застосування екстракту собачої кропиви при серцево-судинних захворюваннях є однією з основних сфер

використання продуктів собачої кропиви в клінічній медицині [29].

Урсолова кислота екстракту собачої кропиви, викликаючи роз'єднання окисного фосфорилювання в мітохондріях кардіоміоцитів, має виражену кардіопротекторну дію [40].

Екстракт собачої кропиви діє як змішаний антагоніст каналів I_{CaL} (L-type calcium current), I_{Kr} (rapid delayed rectifier current) і I_f (funny current, recorded in sinoatrial node cells from guinea pigs), викликаючи антиангінальний і антиаритмічний ефекти [42]. Лавандуліфоліозид екстракту собачої кропиви дає негативний хронотропний ефект, подовження інтервалів P-Q, Q-T і комплексу QRS, зниження артеріального тиску, а леонурин чинить вазодилатуючу дію, зумовлюючи зниження артеріального тиску [1]. Стахідрин екстракту собачої кропиви сприяє активності ядерного фактора NFE2L2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2), індукції гуанозинтрифосфатциклогідролази I (GTPCH1) і дигідрофолатредуктази (DHFR) і збільшенню біодоступності тетрагідробіоптерину (BH4) і оксиду азоту, що перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції [52].

Тривале застосування препаратів собачої кропиви призводить до зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, по-

Таблиця 1. Механізми дії таурину

Механізм дії	Ефект
Нейтралізація хлорноватистої кислоти з утворенням тауринхлораміну Кон'югування з уридином tRNA ^{Leu} (UUR) у мітохондріях і пригнічення генерації супероксиду Генерація АТФ за рахунок посилення продукції мітохондріального білка ND6 Інгібування проникності мітохондріальної мембрани	Антиоксидантний, протизапальний
Активізація NADH Відновлення жирних кислот Кон'югування жовчних кислот, що полегшує всмоктування ліпідів у кишечнику	Нормалізація енергетичного обміну
Модулювання транскрипції генів, асоційованих із метаболізмом Модулювання транскрипції генів, що сприяє довголіттю Модулювання фосфорилювання протеїнів	Зміна транскриптоми
Зниження рівня стресу ендоплазматичного ретикулу (ER) за рахунок покращання фолдингу білків Зменшення ризику розвитку інсульту головного мозку Захист нейронів	Пригнічення активності стресу ER Нейропротекція
Захист ЦНС за рахунок збудження GABA _A - і NMDA-рецепторів Інгібує судоми за рахунок зв'язування з рецептором ГАМК і підвищення рівня декарбоксілази глутамінової кислоти	Пригнічення судомної активності
Запобігає загибелі кардіоміоцитів за рахунок активації убіквітин-протеасомної системи і механізмів автофагії Інгібує токсин-опосередковану автофагію	Кардіопротекція
Захист тканин серця і мозку під час інфаркту міокарда та інсульту за рахунок зменшення перевантаження іонами Ca ²⁺ Захист нейронів головного мозку під час епілепсії за рахунок індукції Ca ²⁺ -зв'язуючих протеїнів Захист нейронів від токсичної дії глутамату	Нормалізація гомеостазу Ca ²⁺ , кардіо- і нейропротекція

кращання психоемоційного статусу за рахунок зменшення проявів занепокоєння, емоційної лабільності, порушень сну [44].

Екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.)

Екстракт плодів глоду також містить різноманітні біологічно активні речовини: флавоноїди (гептагідроксифлавіон, вітексин, ізовітексин, вітексин-4'-рамнозид, вітексин-2"-о-рамнозид і його похідні, флавани, апігенин, апігетрин, лютеолін, лютеолін 3',7-диглюкозид, рутозид, гіперозид, рутин, орієнтин, ізоорієнтин, кемпферол, кверцетин і ізокверцитрин), олігомерні проціанідини (катехін і епікатехін, проціанідини B₂, B₄, B₅, C₁), інші фенольні сполуки (2,3-дигідро-3,5-дигідрокси-6-метил-4Н-піран-4-он, 1,2-дигідроксибензол, 2-фуранметанол, 3,7,11,15-тетраметил-2-гексаден-1-ол) і фенольні кислоти (хлорогенова, кавові, хінні кислоти); кардіотонічні аміни (фенілетиламін, тирамін, ізобутиламін, О-метоксифенілетиламін), а також тритерпени (урсолові й олеанолові кислоти), жирні кислоти й стероли (β-ситостерол) [9, 41].

Антиоксидантна дія

Фенольні компоненти екстракту плодів глоду обумовлюють його основну антиоксидантну активність. Флавоноїди групи епікатехіну, проціанідини виконують роль скавенджерів вільних радикалів. Урсолова і олеанолова кислоти мають більшу антиоксидантну активність, ніж α-токоферол [1, 46]. Антоціаніни екстракту плодів глоду проявляють у 10 разів вищу антирадикальну активність, ніж аскорбінова кислота [24].

Екстракт плодів глоду підтримує мітохондріальний антиоксидантний статус і запобігає пероксидному пошкодженню мітохондріальних ліпідів і зниженню активності ферментів циклу Кребса, викликаним ізопроterenолом у серці щура [38].

Анксиолітична активність

Екстракт плодів глоду чинить виражену анксиолітичну дію [41].

Кардіопротекторна й гіпотензивна дія

Уперше кардіопротекторний ефект плодів глоду був продемонстрований на ізольованому серці щура, підданому дії аритмічних агентів [27]. Гістопатологічне дослідження також підтвердило кардіопротекторний потенціал плодів глоду [22].

Екстракт плодів глоду викликає позитивний інотропний ефект. Збільшення сили скорочення міокарда обумовлено інгібуванням натрієвого насоса й підвищенням пікової внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺ у кардіоміоцитах хворих із застійною серцевою недостатністю [49].

Кардіопротекторний ефект екстракту плодів глоду підтверджений у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні [34]. Результати плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження, проведеного за участю 209 хворих із серцевою недостатністю, показали, що призначення

стандартизованого екстракту плодів глоду в добовій дозі 1800 мг протягом 4 місяців сприяло покращанню переносимості фізичного навантаження [28].

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* продемонстровано, що екстракт плодів глоду індукує ендотеліальну, NO-опосередковану вазорелаксацію шляхом фосфорильовання серинового залишку 1177 молекули eNOS [26]. Проціанідин екстракту плодів глоду викликає розслаблення тонусу судин, індукуючи продукцію циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в аорті, на той час як його флавоноїди, такі як рутин, вітексин і гіперозид, не виявляють вазодилатуючої активності. Вважають, що проціанідин екстракту плодів глоду має ендотеліальний релаксацийний ефект за рахунок посилення продукції оксиду азоту, імовірно, завдяки активації чутливих до тетраетиламонію K⁺-каналів [39].

Було висловлено припущення, що екстракт плодів глоду інгібує сигнальний шлях каспаз, запобігаючи апоптозу ендотеліальних клітин [48].

Mary C. Tassell і співавт. [48] вважають, що екстракт плодів глоду є безпечним, ефективним, нетоксичним препаратом при лікуванні серцево-судинних захворювань.

Клінічна ефективність препарату Кратал у дітей

У даний час проведені клінічні дослідження використання препарату Кратал для дітей при лікуванні ВД у дітей, що показали достатню ефективність і безпеку його застосування [2].

У кількох дослідженнях, проведених в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України під керівництвом професора Л.В. Квашніної, встановлено, що препарат Кратал для дітей при лікуванні ВД у дітей у віці від 6 до 18 років є препаратом вибору [11–14]. Автори показали, що після шеститижневої терапії препаратом Кратал для дітей у хворих зменшилися прояви нейроваскулярного синдрому (головний біль, запаморочення), значно знизилися прояви кардіального синдрому (відчуття прискореного серцебиття), регресували прояви дезадаптації (нормалізувався сон, зникли метеочутливість, дратівливість, емоційна лабільність, втомлюваність). Згідно з отриманими результатами автори постулюють, що препарат Кратал для дітей у комплексному лікуванні дітей з вегетативною дисфункцією чинить нормалізуючий вплив на стан вегетативного балансу й функціонування серцево-судинної системи. Нормалізуючий вплив терапії препаратом Кратал для дітей на стан вегетативної нервової системи (ВНС) проявляється: зниженням активності парасимпатичної і підвищенням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи; підвищенням адаптативної активності регуляторних механізмів; урівноважуванням процесів збудження й гальмування на тлі зниження церебрального ерготропного впливу й посилення активності сегментарних структур. Вплив терапії препаратом Кратал для дітей на стан серцево-судинної системи характеризується: нормалізацією частоти серцевих скорочень, систолічного, діастолічного й середнього артеріального тиску,

нормалізацією циркадного ритму (збільшенням числа дітей з нормальним циркадним типом артеріального тиску — *dippers*), зменшенням імовірності виникнення непароксизмальної тахікардії, відновленням збудливості водія ритму, зниженням прояву синдрому ранньої реполяризації шлуночків.

В.Г. Майданник із співавторами [17] показали, що призначення дітям із ВД, яка супроводжується артеріальною гіпертензією, препарату Кратал для дітей протягом 30 днів сприяє регресу патологічних проявів із боку ВНС і серцево-судинної системи. Було відзначено, що на тлі терапії препаратом Кратал для дітей покращилося загальне самопочуття, зокрема нормалізувався сон, покращився настрій, знизився рівень стомлюваності, тривожності, дратівливості, відновилася пам'ять і підвищилися рівень концентрації уваги і толерантність до фізичного й розумового навантаження.

Лікування препаратом Кратал для дітей супроводжувалося вірогідним антигіпертензивним ефектом.

Безпечність

Препарат Кратал для дітей добре переноситься і не викликає побічних реакцій як у дітей, так і в дорослих [1, 10, 18].

Висновки

Особливістю структури захворювань у дітей і підлітків в даний час є неухильне зростання функціональних захворювань різних органів і систем, у тому числі вегетативної нервової системи. Синдром вегетативної дисфункції є однією з найпоширеніших патологій у популяції дітей, пізня діагностика й неадекватне лікування якої можуть призвести до значного зниження якості життя й розвитку нервово-психічних і соматичних захворювань. Лікування синдрому вегетативної дисфункції вимагає комплексного й індивідуального підходу в кожному конкретному випадку. У той же час дітям із синдромом вегетативної дисфункції доцільно рекомендувати призначення препарату Кратал для дітей. З огляду на те, що препарат Кратал для дітей має широкий спектр терапевтичної дії, достатній рівень ефективності й добрий профіль безпеки, можна вважати його препаратом первинного вибору при лікуванні синдрому вегетативної дисфункції, що супроводжується схильністю до розвитку артеріальної гіпертензії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бабушкіна А.В. Комбинированный препарат кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология в Беларуси*. 2019. Т. 11. № 3. С. 495–510.
2. Байрамукова М.А., Шевченко П.П. Современные методы лечения вегетативной нервной системы. *Международный студенческий научный вестник*. 2016. № 4-1. С. 53–55.
3. Борисова Т.П., Абатуров А.Е. Клинические проявления и коррекция вегетативной дисфункции у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. № 6. С. 588–594.
4. Варламова С.В. Исследование отдельных клинических форм вегетативных дисфункций у детей. *Академия педагогических идей «Новация»*. 2018. № 6. С. 398–410.
5. Волкова И.В. Особенности иммунной системы детей 8–14 лет с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, часто болеющих рекуррентной инфекцией. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2019. Т. 2. № 4. С. 39–42.
6. Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Степанова С.И. Пустырник: фитохимические особенности и новые грани фармакологических свойств. *Провизор*. 2011. № 9. С. 27–30.
7. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И. Со-временные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2016. № 16. С. 116–123.
8. Ивкина С.С., Зарянкина А.И., Бубневич Т.Е. Синдром вегетативной дисфункции: Учеб.-метод. пособие для студентов 4–6-х курсов всех факультетов учреждений высшего медицинского образования, врачей-интернов, слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки, ординаторов детских стационаров. Гомель: ГомГМУ, 2018. 24 с.
9. Кароматов И.Д., Жалилов Н.А. Химический состав и лечебные свойства боярышника. *Биология и интегративная медицина*. 2019. № 1 (29). С. 109–141.
10. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Майдан И.С. Своевременная коррекция нарушений вегетативного гомеостаза — профилактика развития артериальной гипертензии у детей. *Современная педиатрия*. 2019. № 1 (97). С. 102–110.
11. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата Кратал для детей у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 1). *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 2 (50). С. 14.
12. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата Кратал для детей у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 2). *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 4 (52). С. 48–52.
13. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата Кратал для детей у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 3). *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 1 (53). С. 28.
14. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата Кратал для детей у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования: в 4 сообщениях (сообщение 4). *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 2 (54). С. 32.
15. Куликов А.М. Соматоформная вегетативная дисфункция у подростков: сотрудничество интерниста и психотерапевта. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2009. 9 (1). 69.
16. Майданник В.Г. Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: Навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет, 2013. 173 с.
17. Майданник В.Г., Митюрєва І.А., Гнілоскурєнко Г.В., Суходольська Э.С. Новые подходы к лечению вегетососудистой дис-функции с гипертензией. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20. № 1 (77). С. 72–78.
18. Митченко Е.И. Оптимизация антиангинальной и антигипертензивной терапии препаратом кратал. *Кардиология в Беларуси*. 2018. № 4. С. 589–593.
19. Міхєєва Т.М., Нечитайло Д.Ю., Понюк В.В., Фоміна Т.П. Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. *Запорозький медичний журнал*. 2018. Т. 20. № 5 (110). С. 651–654.
20. Панков Д.Д., Неудахин Е.В., Морено И.Г. Соматоформные расстройства и вегетососудистая дистония у детей и подростков. *М*, 2019. 69 с.
21. Чутко Л.С., Корнишина Т.Л., Сурушкіна С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Волов М.Б. Синдром вегетативной дис-

функции у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 1. С. 43-49.

22. Afsheen N., Khalil-Ur-Rehman, Jahan N., Ijaz M., Manzoor A., Khan K.M., Hina S. Cardioprotective and Metabolomic Profiling of Selected Medicinal Plants against Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 Jan 14. 2018. 9819360. doi: 10.1155/2018/9819360.

23. Ahmadian M., Dabidi Roshan V., Ashourpore E. Taurine Supplementation Improves Functional Capacity, Myocardial Oxygen Consumption, and Electrical Activity in Heart Failure. *J. Diet. Suppl.* 2017 Jul 4. 14 (4). 422-432. doi: 10.1080/19390211.2016.1267059.

24. Benmalek Y., Yahia O.A., Belkebir A., Fardeau M.L. Anti-microbial and anti-oxidant activities of *Illicium verum*, *Crataegus oxyacantha* ssp. *monogyna* and *Allium cepa* red and white varieties. *Bioengineered.* 2013 Jul-Aug. 4 (4). 244-8. doi: 10.4161/bioe.24435.

25. Bkaily G., Jazzar A., Normand A., Simon Y., Al-Khoury J., Jacques D. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020 Feb. 98 (2). 67-73. doi: 10.1139/cjpp-2019-0313.

26. Brixius K., Willms S., Napp A., Tossios P., Ladage D., Bloch W., Mehlhorn U., Schwinger R.H. *Crataegus* special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006 Jun. 20 (3). 177-84. doi: 10.1007/s10557-006-8723-7.

27. Costa R., Occhiuto F., Circosta C. Comparison of young shoots, leaves and flowers of *Crataegus oxyacantha* for cardiovascular activity. III. Protective effect on isolated rat heart against arrhythmia-inducing agents and in reperfusion arrhythmias. *Plantes. Med. Phytother.* 1986. 20. 115-128.

28. Degenring F.H., Suter A., Weber M., Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine.* 2003. 10 (5). 363-9.

29. Dong Y., Liao J., Yao K., Jiang W., Wang J. Application of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Atrial Fibrillation. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2017. 2017. 1381732. doi: 10.1155/2017/1381732.

30. El Idrissi A. Taurine Regulation of Neuroendocrine Function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1155. 977-985. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5_81.

31. European Medicines Agency. Assessment report on *Leonurus cardiaca* L., herba. https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-leonurus-cardiaca-l-herba_en.pdf, 2018.

32. Ginguay A., De Bandt J.P., Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016 Mar. 19 (2). 161-9. doi: 10.1097/MCO.0000000000000255.

33. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019 Mar 19. 73 (10). 1189-1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.

34. Hellenbrecht D., Saller R., Ruckbeil C., Buhning M. Randomized placebo-controlled study with *Crataegus* on exercise tests and challenge by catecholamines in healthy subject. *Eur. J. Pharmacol.* 1990. 183 (2). 525-6. doi: 10.1016/0014-2999(90)93428-S.

35. Ito T., Yoshikawa N., Inui T., Miyazaki N., Schaffer S.W., Azuma J. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice. *PLoS One.* 2014 Sep 17. 9 (9). e107409. doi: 10.1371/journal.pone.0107409.

36. Ito T., Yoshikawa N., Schaffer S.W., Azuma J. Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice. *J. Amino Acids.* 2014. 964680. doi: 10.1155/2014/964680.

37. Jakaria M., Azam S., Haque M.E., Jo S.H., Uddin M.S., Kim I.S., Choi D.K. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox. Biol.* 2019 Jun. 24. 101223. doi: 10.1016/j.redox.2019.101223.

38. Jayalakshmi R., Thirupurasundari C.J., Devaraj S.N. Pretreatment with alcoholic extract of *Crataegus oxyacantha* (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol — induced myocardial infarction

in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2006 Nov. 292 (1-2). 59-67. doi: 10.1007/s11010-006-9218-3.

39. Kim S.H., Kang K.W., Kim K.W., Kim N.D. Procyanidins in *Crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sci.* 2000. 67 (2). 121-31. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00608-1.

40. Liobikas J., Majiene D., Trumbeckaite S., Kursvietiene L., Masteikova R., Kopustinskiene D.M., Savickas A., Bernatoniene J. Uncoupling and antioxidant effects of ursolic acid in isolated rat heart mitochondria. *J. Nat. Prod.* 2011 Jul 22. 74 (7). 1640-4. doi: 10.1021/np200060p.

41. Orhan I.E. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) — A Cardiotonic Herb. *Curr. Med. Chem.* 2018. 25 (37). 4854-4865. doi: 10.2174/0929867323666160919095519.

42. Ritter M., Melichar K., Strahler S., Kuchta K., Schulte J., Sartiani L., Cerbai E., Mugelli A., Mohr F.W., Rauwald H.W., Dhein S. Cardiac and electrophysiological effects of primary and refined extracts from *Leonurus cardiaca* L. (*Ph. Eur.*). *Planta Med.* 2010 Apr. 76 (6). 572-82. doi: 10.1055/s-0029-1240602.

43. Schaffer S., Kim H.W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2018 May 1. 26 (3). 225-241. doi: 10.4062/biomolther.2017.251.

44. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Demchenko D.V., Shikh E.V. Effect of *Leonurus cardiaca* oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. *Phytother. Res.* 2011 Apr. 25 (4). 540-3. doi: 10.1002/ptr.3292.

45. Sidime F., El Idrissi A. Taurine Regulation of Peripheral Hemodynamics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1155. 173-182. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5_16.

46. Sokół-Lętowska A., Oszmiański J., Wojdyło A. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap. *Food Chem.* 2007. 103. 853-859.

47. Sun Q., Wang B., Li Y., Sun F., Li P., Xia W., Zhou X., Li Q., Wang X., Chen J., Zeng X., Zhao Z., He H., Liu D., Zhu Z. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension.* 2016 Mar. 67 (3). 541-9. doi: 10.1161/HYPERTENSION.115.06624.

48. Tassell M.C., Kingston R., Gilroy D., Lehane M., Furey A. Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn. Rev.* 2010 Jan. 4 (7). 32-41. doi: 10.4103/0973-7847.65324.

49. Wang J., Xiong X., Feng B. Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013. 149363. doi: 10.1155/2013/149363.

50. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology. *Phytother. Res.* 2013 Aug. 27 (8). 1115-20. doi: 10.1002/ptr.4850.

51. Wu G.F., Ren S., Tang R.Y., Xu C., Zhou J.Q., Lin S.M., Feng Y., Yang Q.H., Hu J.M., Yang J.C. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep.* 2017 Jul. 10. 7 (1). 4989. doi: 10.1038/s41598-017-05051-3.

52. Xie X., Zhang Z., Wang X., Luo Z., Lai B., Xiao L., Wang N. Stachydrine protects eNOS uncoupling and ameliorates endothelial dysfunction induced by homocysteine. *Mol. Med.* 2018 Mar. 19. 24 (1). 10. doi: 10.1186/s10020-018-0010-0.

53. Xie Y.Z., Zhang X.J., Zhang C., Yang Y., He J.N., Chen Y.X. Protective effects of leonurine against ischemic stroke in mice by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway. *CNS Neurosci Ther.* 2019 Sep. 25 (9). 1006-1017. doi: 10.1111/cns.13146.

54. Ziyatdinova G., Kozlova E., Morozova E., Budnikov H. Chronocoulometric method for the evaluation of antioxidant capacity of medicinal plant tinctures. *Analytical Methods.* 2018. 10 (41). 4995-5003. doi: 10.1039/C8AY01907J.

Отримано/Received 14.01.2020
Рецензовано/Revised 25.01.2020
Прийнято до друку/Accepted 26.01.2020 ■

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

T. Borysova, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

L. Badogina, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

O.A. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Никулина А.А.

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

Медикаментозная терапия вегетативной дисфункции у детей

Резюме. В литературном обзоре даны общие представления о расстройствах вегетативной нервной системы, или вегетативной дисфункции, в детском возрасте. Синдром вегетативной дисфункции представляет собой одну из самых распространенных патологий среди популяции детей, которая встречается у каждого третьего ребенка, а у 17–20 % детей со временем может стать основой развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы, частых респираторных инфекций. Поздняя диагностика и неадекватное лечение вегетативной дисфункции могут привести к значительному снижению качества жизни и развитию нервно-психических и соматических заболеваний. Лечение синдрома вегетативной дисфункции требует комплексного и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Применение растительных препаратов является одним из эффективных и безопасных методов медикаментозной терапии вегетативной дисфункции у детей и подростков. Множество клинических исследований с использованием фитопрепарата, в состав которого входят таурин, густой экстракт пустырника (*Leonurus cardiaca*), густой экстракт плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha* L.), при лечении вегетативной дисфунк-

ции у детей показали достаточную эффективность и безопасность его применения. Влияние терапии вегетативной дисфункции у детей препаратом, в состав которого входят таурин, густой экстракт пустырника (*Leonurus cardiaca*), густой экстракт плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha* L.), на состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется: нормализацией частоты сердечных сокращений, систолического, диастолического и среднего артериального давления, нормализацией циркадного ритма (увеличением числа детей с нормальным циркадным типом артериального давления — *dippers*), уменьшением вероятности возникновения непароксизмальной тахикардии, восстановлением возбудимости водителя ритма, снижением проявления синдрома ранней реполяризации желудочков. Таким образом, фитопрепарат в состав которого входят таурин, густой экстракт пустырника (*Leonurus cardiaca*), густой экстракт плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha* L.), можно считать препаратом первичного выбора при лечении синдрома вегетативной дисфункции, который сопровождается склонностью к развитию артериальной гипертензии.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция; дети; лечение

A.E. Abatur, T.P. Borisova, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Drug therapy of autonomic dysfunction in children

Abstract. The literature review gives general ideas about disorders of the autonomic nervous system, or autonomic dysfunction, in childhood. Autonomic dysfunction syndrome is one of the most common pathologies among the child population, which occurs in every third child, and in 17–20 % of children over the course of age can become the basis for the development of arterial hypertension, coronary heart disease, bronchial asthma, and frequent respiratory infections. Late diagnosis and inadequate treatment of autonomic dysfunction can lead to a significant decrease in the quality of life and the development of neuropsychiatric and somatic diseases. Treatment of autonomic dysfunction syndrome requires an integrated and individual approach in each case. The use of herbal preparations is one of the effective and safe methods of drug treatment for autonomic dysfunction in children and adolescents. Many clinical trials using a phytopreparation that contains taurine, a thick extract of motherwort (*Leonurus cardiaca*), a thick extract of hawthorn fruit (*Crataegus oxyacantha* L.) for the treatment of autonomic dysfunc-

tion in children have shown a sufficient efficacy and safety of its use. The effect of therapy for autonomic dysfunction in children with the drug, which includes taurine, a thick extract of motherwort (*Leonurus cardiaca*), a thick extract of hawthorn fruit (*Crataegus oxyacantha* L.), on the state of the cardiovascular system is characterized by: normalization of heart rate, systolic, diastolic and average blood pressure, normalization of the circadian rhythm (an increase in the number of children with a normal circadian type of blood pressure — *dippers*), a decrease in the risk of non-paroxysmal tachycardia, restoration of the pacemaker's excitability, reduction of the manifestation of the syndrome of early ventricular repolarization. Thus, a phytopreparation that contains taurine, a thick motherwort extract (*Leonurus cardiaca*), a thick extract of hawthorn fruit (*Crataegus oxyacantha* L.) can be considered the drug of primary choice in the treatment of autonomic dysfunction syndrome, which is accompanied by a tendency to develop hypertension.

Keywords: autonomic dysfunction; children; treatment

Актуальні питання інфекції сечової системи у дітей раннього віку

Резюме. В статті наведені сучасні погляди іноземних авторів щодо питань поширеності, етіології й патогенезу, діагностики, лікування та профілактики інфекції сечової системи (ІСС) у дітей раннього віку (0–3 роки). Йдеться про те, що ІСС залишається найбільш поширеною інфекцією у дітей до 2 років і посідає — 2-ге — 3-тє місце серед всіх інфекцій дитячого віку. ІСС залишається глобальною проблемою педіатрії. Діагностика захворювання у дітей перших 3 років життя не є простим питанням. Так, у неонатальному періоді симптоми й ознаки ІСС неспецифічні: температурна нестабільність, порушення периферичного кровообігу, летаргія, дратівливість, апное, анорексія, погане смоктання, блювання, тривала жовтяниця та ін. Сечовий синдром у таких дітей зустрічається рідко, але вважається більш специфічним. У новонароджених з ІСС існує висока ймовірність бактеріємії, що свідчить про актуальність гематогенного шляху поширення інфекції. Доведено, що діти з функціональною або анатомічною патологією органів сечової системи, з імунodefіцитом схильні до ІСС. Акцентована важливість своєчасної діагностики захворювання та ризик факторів її реалізації. У цьому сенсі має значення розробка неінвазивних методів і пристроїв для збору сечі у малюків з максимально виключеним ризиком забруднення зразка. Є нагальна потреба у виявленні більш специфічних біомаркерів для підвищення точності і швидкості діагностики ІСС, у сучасних бактеріологічних методах культуральної ідентифікації. Проводиться апробація нових неінвазивних методів дослідження, таких як МРТ без контрасту й ультразвукова доплерівська методика для тканинної та мікросудинної візуалізації відповідно. Деякі аспекти ІСС залишаються дискусійними. До них належать питання природного розвитку захворювання, оптимальні варіанти антибактеріального режиму, профілактичного ведення пацієнта та ін. Останнім часом в усьому світі стійкість до протимікробних препаратів зростає із появою організмів, що продукують бета-лактамазу з розширеним спектром дії. Отже, слід використовувати антибіотик найменш широкого спектра дії з урахуванням даних локальної чутливості. Рекурентна ІСС зазвичай не призводить до утворення рубців на нирках у дітей без структурної ниркової аномалії. Таким чином, беручи до уваги побічні ефекти і появу резистентності, рутинна антимікробна профілактика рідко виправдовується. У цьому сенсі доречним стає опрацювання нових вакцинних композицій і складів для лікування і профілактики рекурентної ІСС, в тому числі у дітей молодшого віку.

Ключові слова: інфекція сечової системи; діти; ранній вік; огляд

Вступ

Інфекція сечової системи (ІСС) є серйозною проблемою для дітей, батьків і лікарів. Вона є однією з найбільш поширених бактеріальних інфекцій у дитячому віці, може вражати верхні (пієлонефрит) або нижні (цистит) сечові шляхи [1, 2]. На жаль, може бути складно, якщо не неможливо, відрізнити пієлонефрит від циститу на підставі клінічних симптомів і ознак, особливо у немовлят і дітей молодшого віку [3, 4].

Високий рівень захворюваності, схильність до рецидивів, труднощі зі збором незабрудненого зразка сечі становлять певні проблеми для клініциста [5, 6]. Оперативний діагноз і відповідне лікування дуже важливі для зниження захворюваності, формування ускладнень, пов'язаних із цим станом [7, 18].

Метою даної статті є ознайомлення лікарів з останніми поглядами закордонних фахівців щодо оцінки стану та діагностично-лікувального ведення дітей раннього віку з ІСС.

Поширеність ІСС в дитячій популяції

Протягом першого року життя захворюваність на ІСС становить приблизно 0,7 % у дівчаток і 2,7 % у необрізаних хлопчиків [8, 9]. У неонатальному періоді ІСС частіше зустрічається у недоношених дітей, ніж у доношених [11]. У дітей з лихоманкою в перші два місяці життя ІСС становить близько 5 % у дівчаток і 20 % у необрізаних хлопчиків [8, 9]. Протягом перших 6 місяців у необрізаних хлопчиків ризик розвитку ІСС зростає в 10–12 разів [3, 8, 10].

На другому році життя ІСС у дівчаток зустрічається набагато частіше, ніж у хлопчиків [11, 12]. Підраховано, що приблизно 7,8 % дівчаток і 1,7 % хлопчиків віком до 7 років матимуть ІСС [1, 13]. До 16 років ІСС матимуть 11,3 % дівчаток і 3,6 % хлопчиків [1, 13]. Зазвичай частота рецидивів становить від 30 до 50 % [2, 13].

Рекурентна інфекція сечовивідних шляхів у дітей може вказувати на порок розвитку або порушення роботи сечовивідних шляхів. Реінфекція сечової системи (СС) без аномалії розвитку особливо поширена у дівчаток [15, 23].

Етіологія

Найбільш поширеними збудниками ІСС є представники кишкової флори, насамперед *Escherichia coli*, що становить у дітей від 80 до 90 % [2, 11]. Інші ймовірні організми — *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Serratia* spp. [3, 10]. *Proteus mirabilis* частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчаток [14, 15]. *Streptococcus agalactiae* відносно частіше зустрічається у новонароджених [4]. *Staphylococcus saprophyticus* дуже часто зустрічається у сексуально активних дівчат-підлітків та становить ≥ 15 % ІСС [11].

У дітей з аномаліями СС і порушенням функції імунної системи етіологічну роль відіграють золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, гемофільна паличка, пневмокок, *Streptococcus viridians*, стрептококи групи В [17]. Гематогенне поширення інфекції, що зустрічається досить рідко, може бути викликано *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* і нетифоїдними сальмонелами [3, 17]. Рідкісні бактеріальні причини ІСС включають *Mycobacterium tuberculosis* і *Streptococcus pneumoniae* [19].

Віруси, зокрема аденовіруси, ентеровіруси, ЕCHO-вірус і вірус Коксаки, також можуть стати причиною ІСС [11, 14]. Супутня вірусна інфекція зазвичай обмежується нижніми відділами СС [11, 14]. У зв'язку з цим відомо, що аденовіруси викликають геморагічний цистит [20]. Грибки (наприклад, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp.) є рідкісними причинами ІСС і зустрічаються головним чином у дітей з постійним сечовим катетером, аномаліями СС, тривалим застосуванням антибіотика широкого спектра дії або при імунodefіцитних станах [14, 20].

Патогенез

Дуже часто (до 96 % випадків) ІСС обумовлена появою бактерій з періуретральної ділянки, що ретроградно мігрують через сечовипускний канал до сечового

міхура і навіть верхніх сечових шляхів [4, 8]. Періуретральна колонізація бактеріями вважається важливим патогенетичним фактором [22, 24]. Підвищена сприйнятливості дівчаток до ІСС може бути пояснена меншою довжиною жіночого сечівника і регулярною масивною колонізацією промежини мікроорганізмами кишечника [8]. До факторів, що сприяють колонізації промежини у дівчаток, належать високий рН піхви, підвищена адгезивність бактерій до вагінальних клітин і зменшення кількості цервіковагінальних антитіл [5, 6].

Препуціальний простір у хлопчиків вважається потенційним резервуаром бактеріальних патогенів. Бактерії також можуть бути введені в сечові шляхи під час катетеризації [4].

Гематогенний шлях поширення інфекції найчастіше зустрічається в перші місяці життя [23]. Досить сказати, що більшість ІСС зустрічається в нижніх сечових шляхах [16]. Менша частка клінічних ситуацій призводить до пієлонефриту [20, 30]. Інвазія в нирках патогенних мікроорганізмів викликає інтенсивну запальну реакцію, що може призвести до утворення рубців на нирках [14, 30].

Фактори вірулентності патогенних мікроорганізмів збільшують ймовірність того, що конкретний бактеріальний штам буде колонізуватися і згодом проникати в сечові шляхи. До цих факторів належать α -гемолізін, М-гемоглоутинін, ендотоксин, цитотоксичний фактор некротизації 1, капсулярний антиген К, жорстка клітинна стінка мікроорганізма (завдяки трансмембранному білку зовнішньої мембрани), аеробактин і адгезивна здатність [24]. Три різних типи адгезинів, ідентифікованих на уропатогенній *E. coli*, включають пілі 1-го типу (або фімбрії), Р-фімбрії і Х-адгезини [6, 24]. Ці адгезини сприяють прилипанню бактерій до рецепторів слизової оболонки в уроепітелії, незважаючи на змиваючий ефект потоку сечі [16, 17]. Після проникнення в уроепітелій утворюється внутрішньоклітинна біоплівка [16]. Біоплівка може захистити уропатогени від імунної системи організму людини [16].

Механізми захисту організму. Хоча бактерії регулярно піднімаються в сечовий міхур, ІСС не є неминучою. Місцеві захисні механізми стінки сечового міхура, такі як утворення муцину слизовою та секреція антимікробних пептидів уроепітелієм, обмежують прикріплення бактерій до уроепітеліальних клітин [2]. Крім того, уроепітелій експресує Toll-подібні рецептори зі здатністю розпізнавати патоген-асоційовані структури молекул [25]. Залучення Toll-подібних рецепторів може призвести до активації уроепітеліальних клітин і вироблення медіаторів запалення, таких як цитокіни, що генерують місцеву запальну відповідь для полегшення знищення бактерій [2, 25]. Крім того, регулярне сечовипускання з антеградним потоком сечі і повне спорожнення сечового міхура зводять до мінімуму можливість прикріплення патогенів [2, 8]. Флора уретри включає анаеробні бактерії, проте зростання цих мікроорганізмів стримується низьким рН сечі, розчинним IgA, поліморфноядерними клітинами, лактоферином, ліпокаліном, глікопротеїном Tamm — Horsfall і високою концентрацією органічної кислоти або сечовини в сечі [6, 8, 11].

Фактори, що сприяють ІСС

Умови, що заважають односпрямованому потоку сечі, збільшують сприйнятливості до ІСС. Це відбувається при міхурово-сечоводному рефлюксі (МСР) і обструкції сечових шляхів [21]. МСР, поширена урологічна аномалія у дітей, дозволяє бактеріям підніматися з сечового міхура в нирку, а також призводить до утворення залишкової сечі [26]. МСР може бути первинним або вторинним щодо заднього уретрального клапана, ектопічних сечоводів або синдрому підрізаної животи (Prune belly syndrome) [11]. Це важливий фактор ризику повторних ІСС і рубцювання нирок [27]. МСР зустрічається у 25–30 % дітей з ІСС [28]. Первинний МСР може регресувати мимовільно, тоді як вторинний МСР — тільки з усуненням основної причини [11].

Анатомічна обструкція з застоєм сечі може виникати через фімоз, лабіальне зчеплення у дівчаток, задні уретральні клапани, стриктури уретри, уретроцеле, обструкції сечовідного з'єднання, ниркові камені або зовнішні утворення (наприклад, фекальний завал, пухлина) [2, 8, 21]. Все це може призвести до ІСС в дитини. У зв'язку з цим необрізані діти чоловічої статі з лихоманкою мають в 4–8 разів більший ризик ІСС, ніж обрізані [14].

Сторонній предмет, такий як катетер або камінь, провокує ІСС, забезпечуючи вогнище зростання бактерій [29]. Синдром нетримання сечі і нейрогенний сечовий міхур (НСМ), пов'язані з залишковою сечею після сечовипускання, також сприяють ІСС [30]. Затримка сечовипускання і нечасте сечовипускання також є факторами ризику [31]. Інші несприятливі фактори розвитку ІСС включають паренхіматозні ниркові аномалії, нестабільність м'язів детрузора, запор, цукровий діабет, імунodefіцит, ожиріння і дефіцит вітаміну D [31].

Немовлята, особливо новонароджені, схильні до високого ризику ІСС, ймовірно, через їх не повністю розвинену імунну систему [32]. Статевий акт є важливим фактором ризику у дівчаток-підлітків [8, 13, 32]. Нещодавні дослідження показали, що діти і підлітки з психозом більш схильні до ІСС [33].

Генетичні чинники ІСС

Існує генетична схильність до рецидивів ІСС і рубцювання нирок [34]. Гени, що, як було показано, призводять до формування рекурентної ІСС і рубцювання нирок, включають ген ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE I/D), рецептори інтерлейкіну (IL) 8 CXCR1 і CXCR2, гени IL-10-1082 A/G, білок теплового шоку 72 (HSPA1B) гена, що трансформує фактор росту (TGF) β , Toll-подібний рецептор (TLR), а також ген судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) [35].

Клінічні прояви

У неонатальному періоді симптоми і ознаки ІСС неспецифічні. У новонародженого можуть бути ознаки сепсису, такі як температурна нестабільність, порушення периферичного кровообігу, летаргія, дратівливість, апное, судоми або метаболічний ацидоз [6, 12]. Альтернативно можуть спостерігатися анорексія, погане смоктання, блювання, тривала жовтяниця (табл. 1) [12, 17]. Сечовий синдром є рідкісним, але більш специфічним

симптомом ІСС [6]. Септичний шок є рідкісним станом, якщо пацієнт не скомпрометований або відсутня обструкція [2, 9, 18]. У новонароджених з ІСС існує висока ймовірність бактеріємії, що свідчить про гематогенне поширення інфекції [17].

Симптоми ІСС зазвичай залишаються неспецифічними протягом усього дитинства. Незрозуміла лихоманка є найбільш поширеною ознакою ІСС протягом перших двох років життя [9, 11, 17]. Фактично вона може бути єдиним симптомом ІСС у цій віковій групі. Взагалі поширеність ІСС більша в дітей з температурою $\geq 39^\circ\text{C}$, ніж $< 39^\circ\text{C}$ [35]. Інші неспецифічні прояви включають дратівливість, погане харчування, анорексію, блювання, періодичні болі в животі і нездатність розвиватися [6, 8]. Специфічні симптоми і ознаки включають збільшення або зменшення кількості вологих підгузків, неприємний запах сечі і дискомфорт при сечовипусканні [5]. Слабкий або переривчастий сечовий потік вказує на НСМ або обструкцію в нижніх сечових шляхах, як, наприклад задні уретральні клапани у хлопчиків [17]. Постійне капання сечі або змочування підгузків може свідчити про наявність позаматкового сечоводу, що сприяє розвитку ІСС.

Після другого року життя симптоми і ознаки ІСС є більш специфічними. Симптоми і ознаки пієлонефриту включають лихоманку, озноб, блювання, нездужання, біль у боці, біль у спині й чутливість кістково-хребетного кута [2, 6]. Симптоми і ознаки нижніх відділів СС включають надлобковий біль, біль у животі, дизурію, часте сечовипускання, терміновість сечовипускання, каламутну сечу, нетримання в денний час, нічний енурез недавнього старту і надлобкову чутливість [2, 6, 11]. Уретрит без циститу може проявлятися як дизурія, без частоти сечовипускання або терміновості [13].

Позитивний сімейний анамнез щодо ІСС у дітей (особливо у братів і сестер) також є «червоним прапорцем» і повинен підвищити рівень занепокоєння. Цікаво, що запах і колір сечі (за винятком очевидної крові) не є предикторами ІСС.

Лабораторна діагностика

Аналіз сечі і посів сечі слід проводити при підозрі на ІСС. Це відноситься до дітей віком до 3 років з незрозумілою лихоманкою та болями в надлобковій ділянці, дизурією, частим сечовипусканням, терміновістю позиву, неприємним запахом сечі і нетриманням сечі в денний час, що з'явилося [10]. Кількісний посів сечі є золотим стандартом для діагностики ІСС [36].

У немовлят зразок сечі з пробою можна зібрати шляхом прикріплення стерильного пакета до промежини. Переваги цієї процедури в тому, що вона неінвазивна і її легко виконати [20]. Однак пакетований зразок схильний до забруднення періуретральною флорою, особливо у дівчаток і необрізаних хлопчиків [9]. Позитивна культура з пакетованого зразка має псевдопозитивний показник від 30 до 75 %. Отже, потрібно подальше підтвердження культури зі зразком сечі, відібраним шляхом чистого улову (clean-catch), катетеризації або надлобкової аспірації [20]. З іншого боку, відсутність значного зростання бактерій в пакетованому зразку є переконли-

вим доказом проти ICC [4, 8, 10, 18]. Метод пакетованого збору сечі у дітей найчастіше використовується в повсякденній практиці, особливо в умовах первинної медичної допомоги [9].

Середня порція чистого зразка сечі, отриманого після належного очищення зовнішніх статевих органів, є задовільною для більшості діагностичних цілей у дітей [18, 36, 37]. Катетеризація сечового міхура для отримання зразка сечі для посіву зазвичай не рекомендується. Катетеризація пов'язана з дискомфортом для дитини, емоційним стресом як для дитини, так і для батьків, значною травмою з подальшою дизурією і гематурією, а також потенційним проникненням інфекції в сечовий міхур [5].

Надлобкова аспірація є корисним методом для отримання чистого зразка сечі у немовлят, а також у дітей, які страждають від нетримання, або при тяжких станах пацієнта й терміновості діагностики [18, 38]. Процедура протипоказана дітям з коагулопатією або дефектом черевної стінки. Імовірність успіху є вищою, коли використовується ультразвуковий контроль, щоб переконатися, що сечовий міхур досить заповнений і дозволяє візуалізувати структури між черевною стінкою і сечовим міхуром [4, 9, 18]. Ускладнення надлобкової аспірації включають минущу масивну гематурію і, рідко, незначну пункцію інших органів черевної порожнини. Надлобкова аспірація повинна бути зарезервована для ситуацій, в яких зразок чистого улову сечі або катетеризація недоступні, або коли час є істотним.

На сьогодні немає єдиної думки щодо найкращого методу збору сечі у дітей, які не навчені туалету. Американська академія педіатрії рекомендує отримувати зразок сечі тільки за допомогою надлобкової аспірації або катетеризації [38]. На жаль, надлобкова аспірація і катетеризація є інвазивними, стресовими і можуть бути неможливі в умовах первинної медичної допомоги [32].

З іншого боку, Національний інститут охорони здоров'я та клінічного майстерності (NICE) та Італійська асоціація дитячої нефрології (ISPN) рекомендують метод чистого улову як метод вибору для збору сечі, зберігаючи надлобкову аспірацію або катетеризацію для конкретних ситуацій, таких як лихоманка у дитини із

слабким загальним станом здоров'я або тяжкий перебіг захворювання [39, 40]. Канадське педіатричне суспільство рекомендує залишати дитину без підгузка і отримувати зразок сечі, коли дитина спорожняється. Якщо аналіз сечі ненормальний, альтернативою буде збір сечі шляхом катетеризації або надлобкової аспірації [10].

Сеча повинна бути зібрана в стерильний контейнер, і зразок не повинен стояти на відкритому повітрі, тому що кількість бактерій буде подвоюватися кожні 30 хвилин [5]. Якщо сеча не може бути досліджена мікроскопічно або посіяна протягом короткого періоду часу, зразок можна зберігати в холодильнику при 4 °C до 4 годин [11].

Мікроскопія повинна виконуватися для виявлення бактеріурії та піурії [13, 18]. Наявність кристалів або значної кількості клітин уротелію, вагінальних клітин, еритроцитів або лейкоцитів може маскувати присутність бактерій у сечі. Забарвлення за Грамом зразка сечі має чутливість 81 % і специфічність 83 % [3, 38]. Присутність ≥ 5 лейкоцитів у полі зору в центрифугованій сечі або ≥ 10 лейкоцитів, виявлених гемоцитометром у нецентрифугованій сечі, є золотим стандартом для піурії [11, 13, 36, 37]. Однак лише сама піурія не є діагностикою ICC [41, 42]. Піурія має специфічність близько 81 % і чутливість 73 % [41]. Стерильна піурія може бути пов'язана з інфекцією, викликану анаеробними бактеріями, туберкульозом, вірусними патогенами, хімічним або алергічним запаленням, цервікальним або вагінальним секретом, хворобою Кавасакі, кристалурією, апендицитом, регіональним ентеритом, гломерулонефритом і інтерстиціальним нефритом [6, 11]. І навпаки, відсутність піурії в одному зразку не виключає ICC [42].

Скринінгові дипстик-тести є недорогими, зручними, легкодоступними і корисними для діагностики ICC. Вимірювальний тест на основі лейкоцитарної естерази демонструє наявність піурії за допомогою гістохімічних методів, що виявляють цей фермент у нейтрофілах [43, 44]. Естераза лейкоцитів присутня, навіть якщо лейкоцити лізуються [16]. З іншого боку, позитивний дипстик-тест на лейкоцитарну естеразу не є діагностичним, оскільки лейкоцити можуть бути присутні в сечі при інших станах, таких як хвороба Кавасакі, гіпер-

Таблиця 1. Клінічні прояви ICC залежно від віку дитини

Ознака	0–2 міс.	2 міс. — 2 роки	2–6 років
Жовтяниця	+	–	–
Лихоманка	+	+	+
Мляве смоктання	+	+	–
Недостатня або відсутня прибавка ваги	+	–	–
Блювання	+	+	+
Дратівливість	+	+	–
Сеча з сильним запахом	–	+	+
Енурез	–	–	+
Біль у животі	–	+	+
Сечові симптоми (дизурія, ургентність, часте сечовипускання)	–	–	+

кальциурія, гастроентерит і апендицит [2, 36]. Або може бути помилково негативним, якщо лейкоцити присутні в низькій концентрації [10]. Тест має специфічність близько 78 % і чутливість 83 % [38].

Застосування нітрит-тесту засноване на тому принципі, що харчовий нітрат у сечі буде відновлений до нітриту, якщо присутня велика кількість нітратредукуючих бактерій (наприклад, кишкова паличка, певні види клебсієли або протей) [43, 44]. Нітритний тест має специфічність близько 98 % і чутливість 53 % [36, 38]. Хибнонегативні реакції можуть бути викликані недостатнім вмістом нітрату в раціоні, неадекватним часом (< 4 годин) для перетворення нітрату в нітрит через часте спорожнення сечового міхура, інфекцією, викликану не-нітратредукуючими бактеріями (наприклад, *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*), застосуванням протимікробних препаратів, що пригнічують метаболізм бактерій, великим обсягом розведеної сечі або аскорбіновою кислотою в сечі [44].

Вільямс і співавт. виконали метааналіз 95 досліджень за участю 95 703 дітей, щоб визначити абсолютну і відносну точність експрес-аналізів сечі (мікроскопія на наявність бактерій і лейкоцитів і дипстик-тести на лейкоцитарну естеразу і нітрити) для ІСС [45]. Автори дійшли висновку, що мікроскопія бактерій із забарвленням за Грамом має більш високу точність, ніж інші лабораторні дослідження. Експрес-тести сечі мають псевдонегативний показник приблизно в 10 % випадків і, отже, не можуть замінити мікроскопію сечі при діагностиці ІСС [22, 45, 46]. Проте швидкі аналізи сечі є хорошими скринінговими тестами, що при використанні в поєднанні з посівом сечі можуть підвищити її діагностичну точність [46].

Культуральне дослідження сечі залишається золотим стандартом для діагностики ІСС [13]. Бактерії зазвичай виявляються у правильно покритих зразках сечі приблизно через 24 години, а результати чутливості доступні зазвичай протягом 48 годин. Коли звичайна культура негативна, але у дитини присутні симптоми або на забарвленні за Грамом виявлені бактерії, слід отримати анаеробну культуру. Якщо культура сечі дає незвичайні бактерії або множинні бактерії в незабрудненому зразку сечі, слід виключити імунodefіцит і пороки розвитку нирок і сечовивідних шляхів.

Нейтрофілія, підвищена швидкість осідання еритроцитів, підвищений рівень С-реактивного білка в сироватці крові і кількість лейкоцитів в осаді сечі свідчать про наявність гострого пієлонефриту [44]. Ці тести, однак, мають низьку специфічність і не можуть точно відрізнити інфекцію нижніх сечових шляхів від гострого пієлонефриту [47]. У дітей з дуже високим рівнем прокальцитоніну в сироватці крові під час ІСС частіше розвивається гострий пієлонефрит [47]. Авторами було проведено метааналіз 18 досліджень за участю 831 дитини з гострим пієлонефритом і 651 дитини з інфекцією нижніх сечових шляхів [47]. Показано, що граничне значення прокальцитоніну в сироватці крові 1,0 нг/мл забезпечує високу діагностичну цінність для виявлення гострого пієлонефриту. Через існуючі розбіжності між роботами необхідні більш глибокі дослідження, перш

ніж цей тест можна буде регулярно рекомендувати при оцінці та веденні дитини з ІСС.

Креатинін сироватки слід визначати у дітей, які отримують аміноглікозиди > 48 годин, з рекурентною або ускладненою ІСС і підозрою на рубцювання нирок [10, 36]. Як правило, посів крові не потрібно робити, якщо тільки у дитини немає підозри на бактеріємію або уросепсис, токсикозу або нестабільності гемодинаміки [10].

Отже, діагностично значущими визнані наступні клініко-лабораторні положення:

- згідно з керівництвом із клінічної практики Американської академії педіатрії (AAP), діагностика ІСС у дітей віком від 2 до 24 місяців вимагає позитивного тесту за допомогою скринінгу (тест на лейкоцитарну естеразу та/або нітрит), мікроскопії з позитивною реакцією на піурію або бактеріурію та наявності $\geq 50\,000$ КУО/мл уропатогенів у зразку катетеризованої сечі або внаслідок надлобкової аспірації [38];

- згідно з провідними принципами Канадського педіатричного товариства (CPS), позитивні скринінгові тести (лейкоцитарна естераза та/або нітрит) і позитивна культура сечі з одним уропатогеном ($\geq 100\,000$ КУО/мл в середньому обсязі зразка сечі, $\geq 50\,000$ КУО/мл в катетеризованому зразку і будь-який організм у зразку надлобкової аспірації) необхідні для діагностики ІСС [10];

- в рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU)/Європейського товариства дитячої урології (ESPU) йдеться про те, що зростання 10 000 або навіть 1000 КУО/мл уропатогенів з катетеризованого зразка або будь-якої кількості зі зразка надлобкової аспірації є достатнім для діагностики ІСС [18];

- при цьому клінічна оцінка стану дуже важлива, тому що ІСС може виникати, хоча і рідко, за відсутності піурії, і навіть культура сечі може бути негативною;

- ІСС з низькою кількістю бактерій — не рідкість, якщо інфекція викликана не кишковою паличкою [51].

Візуалізуючі методи дослідження

При лікуванні дітей з ІСС лікарі повинні розумно використовувати дослідження зображень, щоб мінімізувати опромінення дітей. УЗД нирок і сечового міхура є методом вибору для зображення органів СС [6]. Ультрасонографія — неінвазивна, безпечна, проста в проведенні і не містить радіації [36]. При ультразвуковому дослідженні нирок і сечового міхура необхідно достатнє наповнення сечового міхура та постпорожня оцінка (залишкова сеча) [48]. УЗД нирок і сечового міхура дозволяє визначити розмір, форму і положення нирок, ехотекстуру ниркової паренхіми, наявність дуплікації та дилатації сечоводів, обструктивну уропатію і структурні аномалії сечового міхура [9]. Ступінь ехогенності і гострота кортикомедулярного диференціювання дають уявлення про наявність генералізованого захворювання нирок або локального ушкодження [49]. УЗД нирок також може виявити нирковий або периренальний абсцес або пієонефроз [28].

УЗД нирок і сечового міхура слід проводити у дітей віком до 2 років з перинатальною ІСС, у дітей будь-якого віку з рецидивуючою ІСС, у дітей з об'ємною формою

живота, патологічним сечовипусканням, гіпертонією, гематурією, відсутністю відповіді на стандартну антимікробну терапію і обтяженим сімейним анамнезом щодо ниркової або урологічної хвороби [9, 28].

Ультрасонографія не є чутливим дослідженням для локалізації інфекції або виявлення аномалії розвитку чи МСР [1, 7, 9, 28]. У гостро хворіючих дітей і дітей, які не реагують на стандартне антимікробне лікування, слід якомога швидше виконати УЗД нирок і сечового міхура, щоб виключити обструкцію сечового тракту або абсцес нирки [3, 19]. В іншому випадку процедуру слід виконати через 1–2 тижні, щоб знизити ризик патологічних відхилень, вторинних щодо ниркового запалення [3].

Візуалізація за допомогою ^{99m}Tc -димеркапто-сукцинової кислоти (DMSA) може бути використана для виявлення гострого пієлонефриту і рубцювання нирок [4, 49]. Зниження ниркового поглинання ізотопу передбачає гострий пієлонефрит або нирковий рубець [21, 28]. Крім того, при скануванні нирок за допомогою DMSA можна виявити більшість (> 70 %) дітей з МСР середнього або тяжкого ступеня [19]. Широке використання цього методу візуалізації зазвичай не рекомендується через радіаційну небезпеку і пов'язані з ним витрати [20]. Рекомендації NICE пропонують ниркове DMSA-сканування через 4–6 місяців після атипової ICC у дітей віком до 3 років і при рекурентній ICC у дітей будь-якого віку [40]. Якщо необхідно виконати DMSA, воно повинно бути виконано в гострій фазі, щоб виявити гострий пієлонефрит, або через 4–6 місяців, щоб оцінити рубцювання нирки [2].

Цистоуретрограма сечовипускання є найкращим скринінг-тестом на МСР [26, 28]. Це дослідження точно оцінює МСР, ідентифікує задні уретральні клапани, уретроцеле, обструктивні уропатії та інші аномалії сечівника, сечоводу і сечового міхура (дивертикули, трабекули), дає уявлення про наявність синдрому позиву і дисфункції сечовипускання [20]. Було показано, що 25–30 % дітей з ICC мають МСР [28]. Процедура є інвазивною, дорогою, піддає дитину впливу радіації [28]. Мікційна цистоуретрограма не повинна виконуватися після першої фебрильної ICC, якщо тільки ультразвукове дослідження не виявить рубцювання, гідронефроз або інші дані, що свідчать про виражений МСР або обструктивну уропатію. В іншому випадку процедуру слід виконувати, якщо у дитини були 2 або більше гарячкових епізоди ICC [28]. Традиційно сечовидільна цистоуретрограма призначається через кілька тижнів після гарячкової ICC. На сьогодні визнано, що процедуру краще виконувати під час ремісії, при цьому ризик постпроцедурної ICC дуже низький [28, 50].

Ядерна цистограма є чутливим тестом для виявлення МСР, але не виявляє внутрішньонирковий рефлюкс, не визначає ступінь рефлюксу і не дає детального зображення уретри та сечоводів [1]. Таким чином, задні уретральні клапани можуть бути пропущені. Перевагами ядерної цистограми є низька доза опромінення і висока чутливість [1]. Ядерна цистограма корисна для скринінгу братів і сестер пацієнтів з МСР і спостереження за дітьми з виявленим МСР [25]. Цей тест вимагає, щоб дитина була навчена туалету [49].

Деякі автори припускають, що візуальні дослідження показані тільки дітям з ризиком розвитку пошкодження нирок [49]. Дитина вважається схильною до ризику подальших ускладнень, якщо присутні наступні ознаки: висока температура, інтоксикація, погане сечовипускання, чутливі нирки, атиповий мікроорганізм, виділений в культурі сечі (крім кишкової палички), не-ефективне лікування антибіотиками протягом 48 годин і рекурентна ICC [51].

Цистоскопія може бути показана дітям із тяжким та помірним МСР (2–4-й ступінь), несприйнятливим до консервативного лікування, підозрою на подвоєння органів сечовиділення, уретроцеле, непрохідністю сечівника або НСМ.

Диференціальна діагностика

Безсимптомна бактеріурія (ББ) належить до колонізації сечовивідних шляхів невірулентними бактеріями, що не здатні викликати симптоматичну відповідь або запалення [18]. Такий стан зустрічається приблизно у 1 % дітей, переважно у дівчаток [36]. Діти з основними порушеннями сечостатевої системи мають більш високий ризик ББ. Вона присутня, коли культура сечі позитивна, але немає ніяких симптомів, що дозволяють припустити ICC, і сеча не містить аномальної кількості лейкоцитів.

Культура сечі, що дає безліч мікроорганізмів, передбачає забруднення, а не ICC, якщо тільки у пацієнта немає імунodefіциту або якщо є вада розвитку нирок і сечовивідних шляхів.

У разі синехій у дівчаток сечовипускання може призвести до потрапляння сечі в піхву, забруднення сечі вагінальними бактеріями і помилкового діагнозу ICC. Вульвовагініт може викликати дизурію і часто співіснує з ICC у дівчаток молодшого віку. У дівчаток в препубертатному віці уретрит може викликати дизурію через погану гігієну або вплив подразників, таких як пінна ванна або подразнююче мило, а не через ICC [10, 37].

Ургентність сечовипускання і НСМ можуть проявлятися частотою сечовипускання, терміновістю, денним і нічним нетриманням сечі. Хоча ICC частіше зустрічається у таких дітей, симптоми НСМ часто відзначаються за відсутності ICC. Коли ці симптоми зберігаються після успішного лікування ICC, підтвердженого культурою, слід враховувати НСМ.

Інші диференціальні діагнози включають вірусну інфекцію, лихоманку після вакцинації, сечові камені, сторонній предмет піхви, орхіт, хворобу Кавасакі, апендицит, стрептококову інфекцію групи А [3, 36]. Відмінні риси кожного стану дозволяють провести пряму диференціацію з ICC.

Ускладнення

ICC може негативно позначитися на якості життя дитини та її батьків, особливо якщо ICC набуває рекурентного перебігу та викликає постійне пошкодження нирок [52]. ICC в неонатальному віці є чинником ризику рецидивуючого болю в животі надалі в дитинстві [53].

Бактеріємія не є рідкістю [17]. В одному з досліджень бактеріємія зустрічалася у 5,6 % дітей з ICC [54]. Фактори ризику розвитку бактеріємії включають недоношеність,

молодий вік (< 1 року), високий рівень креатиніну в сироватці крові [54]. Сепсис, викликаний ІСС, не є рідкістю у дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів [55].

Ниркова недостатність є добре відомим ускладненням або внаслідок рекурентного пієлонефриту на тлі вродженої ниркової аномалії, або через застосування нефротоксичних антибіотиків [4].

Можуть виникнути електролітні і кислотно-лужні порушення. В одному проспективному перехресному дослідженні електролітні і кислотно-лужні порушення спостерігалися у 59 (74 %) із 80 дітей з гострим пієлонефритом [56]. У 50 дітей була гіпонатріємія, у 18 — гіпобікарбонатемія, у 14 — гіперкаліємія, у 6 — гіпербікарбонатемія, у 3 — гіпохлоремія, у 3 — гіпокаліємія, у 1 — гіперхлоремія [56].

Найбільш важливою причиною ниркових рубців є ниркова гіподисплазія, що часто буває вродженою [2, 16]. Рубцювання нирок також може бути пов'язане з аномаліями сечовивідних шляхів, такими як виражений МСР або обструкція сечових шляхів [2, 16]. Проте нирковий рубець розвивається у 5 % дівчаток і 13 % хлопчиків після першого симптоматичного епізоду пієлонефриту [6, 21]. Інші фактори, що призводять до утворення рубців на нирках, включають пієлонефрит в дитинстві, збільшення числа нападів пієлонефриту, затримку лікування антибіотиками, бактеріальну вірулентність і індивідуальну сприйнятливості [14, 28].

Перші два роки життя вважаються особливо вразливими щодо утворення рубців, причому ризик значно знижується приблизно до восьмирічного віку [6]. Предиктори утворення ниркових рубців після першої ІСС включають температуру $\geq 39^\circ\text{C}$, МСР (особливо високого рівня), аномальну картину УЗД нирок/сечового міхура, збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, підвищення рівня прокальцитоніну в сироватці, С-реактивного білка > 40 мг/л і VEGF, поліморфізми генів ACE I/D і TGF- β_1 [11, 14, 57].

Приблизно у 10 % дітей з нирковим рубцем розвивається гіпертонія в підлітковому або ранньому дорослому віці [8]. Жінки з нирковим рубцем мають підвищений ризик токсемії під час вагітності. Ниркова недостатність і її термінальна стадія є можливими наслідками рубцювання нирок від пієлонефриту [8].

Такі ускладнення, як нирковий абсцес, пієлонефроз, емфізематозний пієлонефрит і ксантогранулематозний пієлонефрит, в епоху антибіотиків зустрічаються рідко [4, 28].

Лікування

Батьки і старші діти повинні бути проінструктовані про необхідність кожні 1,5–2 години спорожнювати сечовий міхур до повного спустошення. Ретельна гігієна статевих органів і адекватне споживання рідини також повинні заохочуватися. Якщо мають місце запор, НСМ, їх слід обов'язково лікувати [58].

Негайна антибактеріальна терапія показана при маніфестній ІСС на підставі клінічних результатів і позитивного аналізу сечі до отримання результатів культурального дослідження [5, 7, 18, 21, 36]. Асимптоматична бактеріурія, з іншого боку, не потребує лікування [6, 20, 59]. Обраний

емпіричний антибіотик повинен забезпечувати адекватний спектр охоплення грамнегативних паличок, особливо *E.coli* і грампозитивних коків [7]. Ідеальний антибіотик повинен легко вводитися, досягати високої концентрації в сечі, мати мінімальний вплив або взагалі не впливати на кишкову чи вагінальну флору, мати низький рівень бактеріальної резистентності, мінімальну токсичність (або краще не бути токсичним) і низьку вартість [6, 21].

Слід використовувати антибіотик найменш широкого спектра дії [10]. Емпіричні протимікробні препарати, що використовуються для лікування гострих неускладнених ІСС у дітей, включають цефалоспорины 2–3-ї генерації, такі як цефіксим, цефтибутен, цефподоксим, цефуроксим; триметоприм-сульфаметоксазол, амоксицилін і амоксицилін-клавуланат — тільки за результатами чутливості [10, 28, 43, 58]. При виборі антибіотиків слід враховувати місцеві дані про характер стійкості до антибіотиків [7, 13, 32, 59]. Антибіотик, можливо, доведеться коригувати на підставі відповіді на лікування і результатів тестування чутливості виділеного уropatogene ну [6]. Останніми роками стійкість до протимікробних препаратів зростає із появою організмів, що продукують бета-лактамазу з розширеним спектром [59].

Триметоприм/сульфаметоксазол слід використовувати з обережністю, особливо при підозрі на пієлонефрит, через високий ступінь стійкості до нього [28]. Ампіцилін і амоксицилін не є ідеальними для емпіричного лікування ІСС через високу резистентність кишкової палички [28]. Швидше, ампіцилін або амоксицилін слід використовувати при підозрі або підтвердженні ентерококкової ІСС [28].

У рекомендаціях Американської академії педіатрії йдеться про те, що введення антибіотиків перорально або парентерально однаково ефективно при лікуванні ІСС (як циститу, так і гострого пієлонефриту) [38]. Парентеральна антибактеріальна терапія рекомендується для немовлят ≤ 2 місяців і будь-якої дитини з ознаками токсикозу, гемодинамічно нестабільних, з ослабленим імунітетом, не здатних переносити пероральні препарати або якщо вони не відповідають на пероральну терапію [6, 28].

Тривалість оптимальної антибактеріальної терапії (АБТ) є спірним питанням [18]. У 2003 році кокранівський систематичний огляд 10 рандомізованих і квазі-рандомізованих контрольованих досліджень за участю 652 дітей із циститом не виявив суттєвої різниці між 2–4-м і 7–14-м днями пероральної антибіотикотерапії з точки зору частоти позитивних посівів сечі, розвитку резистентних організмів або рецидивів ІСС [61]. Кокранівський систематичний огляд 2012 року, що включав 16 рандомізованих і квазірандомізованих контрольованих досліджень за участю 1116 дітей з інфекцією нижніх відділів сечової системи, показав, що 10-денне лікування антибіотиками з більшою ймовірністю усуває бактерії з сечі, ніж одноразова терапія [35].

Існують також докази того, що тривалість лікування ≤ 3 дні менша за бажану [38]. Більшість авторів дотримуються середини і пропонують тривалість лікування від 5 до 7 днів для афебрильної інфекції в нижніх відділах СС, а також з урахуванням віку дитини, чинників ризику, клінічної тяжкості і реакції на лікування.

Кокранівський огляд 2007 року, що включав 23 рандомізованих і квазірандомізованих контрольованих дослідження за участю 3295 дітей з гострим пієлонефритом, не виявив істотних відмінностей між пероральною антибіотикотерапією (10–14 днів) і внутрішньовенною антибіотикотерапією (3 дні) із подальшою пероральною антибіотикотерапією (10 днів) з точки зору тривалості лихоманки, подальших реінфекцій та ускладнень з боку ниркової паренхіми [62].

Пізніший систематичний огляд бази даних Cochrane 2014 року, присвячений 27 рандомізованим і квазірандомізованим контрольованим дослідженням за участю 4452 дітей з гострим пієлонефритом, показав, що короткий курс внутрішньовенної антибіотикотерапії (від 2 до 4 днів) з подальшою пероральною антибіотикотерапією так само ефективний, як і більш тривалий (7–14 днів) курс внутрішньовенної антибіотикотерапії [63]. Автори пропонують курс терапії від 7 до 10 днів для гарячкової інфекції верхніх відділів СС [6, 7, 39, 45, 63]. У пацієнтів, які спочатку отримували парентеральні антибіотики, пероральні антибіотики можуть використовуватися для завершення курсу терапії, якщо дитина може переносити пероральні препарати і відсутня лихоманка протягом 24 годин [28].

Профілактика

Повторна ІСС часто є результатом недотримання режиму АБТ, неправильного емпіричного вибору, бактеріальної резистентності, стазу сечі, вродженої аномалії розвитку сечової системи, найчастіше МСР [64]. Рекурентна ІСС зазвичай не призводить до утворення рубців на нирках у дітей без структурної ниркової аномалії [65]. Таким чином, рутинна антимікробна профілактика рідко виправдовується з огляду на побічні ефекти і появу резистентності до антимікробних препаратів, пов'язану з антимікробною профілактикою [7, 37].

Систематичний огляд 2017 року, що включав 7 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1427 дітей з симптомами ІСС або фебрильною ІСС, не виявив значного впливу антибіотикопрофілактики в профілактиці рубцювання нирок [66]. На сьогодні прийнято вважати, що безперервна антимікробна профілактика повинна розглядатися у дітей з частими перинатальними ІСС незалежно від наявності уродженої патології СС [37].

Деякі автори розглядають безперервну антимікробну профілактику у дітей з МСР IV та V ступеня або з великою урологічною аномалією після епізоду ІСС [65]. У таких випадках переваги і ризику антимікробної профілактики повинні бути обговорені з батьками до її проведення [65].

Безперервна профілактика з використанням низькодозованих нітрофурантоїну (1–2 мг/кг) або TMP-SMX (1–2 мг TMP та 5–10 мг SMX/кг) один раз на день перорально ефективна для профілактики ІСС у дітей з МСР та частими реінфекціями [43]. Оскільки нітрофурантоїн і TMP-SMX не рекомендуються для дітей молодше 6 тижнів, перорально може призначатися цефалоспорин першого покоління, такий як цефалексин 10 мг/кг, до тих пір, поки дитині не виповниться 6 тижнів. Повторні інфекції слід лікувати іншим антибіотиком, за даними культурального дослідження і чутливості.

Батьки повинні бути проінструктовані про правильну гігієну промежини, включаючи протирання у напрямку спереду назад та регулярне промивання промежини у дівчаток і крайньої плоті і головки у хлопчиків [2]. Хоча необрізані немовлята чоловічої статі схильні до більш високого ризику ІСС, рутинне обрізання в неонатальному періоді не рекомендується [20, 41]. Обрізання або, що ще краще, місцеве застосування кортикостероїду в дистальній частині стенозу крайньої плоті можна розглядати у хлопчиків з рекурентною ІСС [41]. Повинні бути встановлені нормальні звички спорожнення кишечника і сечового міхура, а запори, якщо вони є, повинні бути правильно вилікувані [2, 6, 65]. Батьки повинні бути поінформовані про симптоми й ознаки рецидиву і звертатися за медичною допомогою при виникненні підозри [65].

Кокранівський метааналіз 2017 року, що включав 6 рандомізованих і квазірандомізованих контрольованих досліджень за участю 352 дітей і дорослих з ІСС, не виявив значного зниження ризику повторної ІСС між пацієнтами, які отримували пробіотики [67]. Автори зазначили, що не можна виключати користь останніх, тому що даних було замало і вони були отримані з невеликих досліджень.

Прогноз

Діти з функціональною чи анатомічною патологією органів СС або імунodefіцитом схильні до ІСС [60]. Прогноз ІСС за відсутності МСР і рубцювання нирок зазвичай добрий і не пов'язаний з віддаленими наслідками [1, 67]. Нещодавні дослідження показали, що велика частка ниркових рубців, що раніше пов'язували з гострим пієлонефритом, пов'язана з уродженою дисплазією нирок, вираженням МСР або непрохідністю сечових шляхів [20]. Проте було беззаперечно доведено, що затримка у лікуванні фебрильної ІСС або рекурентної фебрильної ІСС може призвести до утворення рубців на нирках [60].

Перспективи

Існує гостра необхідність у розробці неінвазивних методів і пристроїв для збору сечі, що відносно вільні від забруднення, у дітей, які не навчені туалету [68]. Існує постійна потреба в виявленні більш специфічних біомаркерів для підвищення точності і швидкості діагностики ІСС і бактеріологічної ідентифікації збудника [69]. Потребують вивчення нові неінвазивні методи для візуалізації органів СС на тканинному рівні, як, наприклад, МРТ замість DMSA та мікросудинна візуалізація (нова ультразвукова доплерівська методика), що є неінвазивними, вільними від випромінювання, не потребують введення контрасту [69].

В усьому світі частота ІСС, викликаних організмами, що продукують бета-лактамазу розширеного спектра, збільшується [70]. Антибіотики, ефективні при лікуванні ІСС, викликаної організмами, що продукують бета-лактамазу розширеного спектра, включають аміноглікозиди, фторхінолони, піперацилін/тазобактам і карбапенеми [59, 70]. Карбапенеми є найкращим засобом лікування тяжких інфекцій, викликаних організмами, що продукують бета-лактамазу розширеного спектра [59].

Для того, щоб звести до мінімуму появу штамів, що продукують карбапенемазу, використання карбапенемів має бути зарезервовано для тяжких ІСС, викликаних штамми з множинною лікарською стійкістю [59]. У цьому сенсі актуальності також набуває опрацювання нових вакцинних композицій і складів як для лікування, так і для профілактики рекурентної ІСС у дітей [71, 72].

Висновки

Лікування ІСС у дітей раннього віку може бути складним завданням, оскільки симптоми у більшості пацієнтів є неспецифічними.

Високий індекс підозри має важливе значення. ІСС слід розглядати у будь-якої дитини віком до 2 років із лихоманкою.

Емпіричний вибір антибактеріальної терапії повинен робитися виключно з урахуванням даних локальної чутливості штамів мікроорганізмів.

Надмірна діагностика, з одного боку, може призвести до непотрібного та потенційно інвазивного тестування, непотрібного лікування і появи стійкості бактерій до антибіотиків. З іншого боку, недостатній діагноз і відстрочене лікування можуть призвести до рецидивів і ризику рубцювання нирок із подальшими ускладненнями у вигляді артеріальної гіпертензії і хронічної ниркової недостатності.

Отже, своєчасний точний діагноз ІСС, як і відповідне лікування, мають важливе клінічне значення.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Karmazyn B.K., Alazraki A.L., Anupindi S.A., Dempsey M.E., Dillman J.R., Dorfman S.R. et al. Pediatric Imaging Expert Group: ACR Adequacy Criteria, Urinary Tract Infection — Child. *Jam. Coll. Radiol.* 2017. 14(5S). S362-S71. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.028.
2. Corbel L., Howell M., Spencer J.D. Clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr. Int. Child Health.* 2017. 37(4). 273-279. doi: 10.1080/20469047.2017.1382046.
3. Baligyan E., Burke M. Urinary tract infections in children. *Pediatr. Rev.* 2018. 39(1). 3-12. [PubMed]. [Google Scholar].
4. Clark S.J., Kennedy V.A. II, Shortliff L.D. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol. Clin. North Am.* 2010. 37(2). 229-241. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
5. Morello W., La Scola C., Alberici I., Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016 Aug. 31(8). 1253-65. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5.
6. Leung A.K. Urinary tract infection. Common problems in outpatient pediatrics: specific clinical problems. Volume 1. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2011. P. 173-181. doi.org/10.2174/1872213X13666181228154940.
7. Avays M., Rehman A., Baluj N.U., Khan F., Khan N. Evaluation and treatment of recurrent urinary tract infections in children: state of affairs. *Expert Prep. Anti-Infect. Ther.* 2015. 13(2). 209-231.
8. Chang S.L., Shortliff L.D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 2006. 53(3). 379-400. DOI: 10.1016/j.pcl.2006.02.011.
9. Simões e Silva A.C., Oliveira E.A. Update on childhood urinary tract infection approach. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015; 91(6). Add. 1: S2-S10. doi: 10.1016/j.jped.2015.05.003.
10. Robinson J.L., Finlay J.K., Lang M.E., Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: diagnosis and treatment. *Paediatr. Children's health.* 2014. 19(6). 315-325.
11. Schlager T.A. Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol. Spectr.* 2016. 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016.
12. Stevens G.M., Akers S., Nguyen H., Voxland H. Evaluation and treatment of urinary tract infections in schoolchildren. *Note Caring.* 2015. 42(1). 33-41.
13. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Am. Fam. Physician.* 2010. 82(10). 1252-1256. doi.org/10.2217/fmb.14.48.
14. Shaikh N., Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. In: Post T.W., editor. *UpToDate.* Waltham, MA [Google Scholar].
15. Larcombe J. Urinary tract infection in children: Recurrent infections. *BMJ Clin. Evid.* 2015. 2015. 0306. doi: 10.1136/bmj.319.7218.1173.
16. Morello W., La Scola C., Alberici I., Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016. 31(8). 1253-1265. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5.
17. Bell L.E., Mattoo T.K. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin. Nephrol.* 2009. 29(4). 349-359. doi.org/10.1016/j.jped.2015.05.003.
18. Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C. et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.* 2015. 67(3). 546-558. doi.org/10.1016/j.euror.2014.11007.
19. Arora N., Saha A., Kaur M. Tuberculous pyelonephritis in children: Three case reports. *Paediatr. Int. Child Health.* 2017. 37(4). 292-297. doi: 10.1080/20469047.2017.1386847.
20. Desai D.J., Gilbert B., McBride C.A. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Aust. Fam. Physician.* 2016. 45(8). 558-563. PMID:27610444.
21. Schlager T.A. Urinary tract infections in infants and children. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003. 17(2). 353-365. [PubMed]. [Google Scholar].
22. Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr. Int. Child Health.* 2017 Nov. 37(4). 273-279. doi: 10.1080/20469047.2017.1382046.
23. Alper B.S., Curry S.H. Urinary tract infection in children. *Am. Fam. Physician.* 2005. 72(12). 2483-2488. PMID: 16370404.
24. Firoozeh F., Saffari M., Neamati F., Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. *Int. J. Infect. Dis.* 2014. 29. 219-222. doi: 10.1016/j.ijid.2014.03.1393.
25. Mak R.H., Kuo H.J. Pathogenesis of urinary tract infection: An update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006. 18(2). 148-152. doi: 10.1097/01.mop.0000193276.39495.0d.
26. Keren R., Shaikh N., Pohl H., Gravens-Mueller L., Ivanova A., Zaoutis L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics.* 2015. 136(1). e13-e21. doi: 10.1542/peds.2015-0409.
27. Shaikh N., Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Acute management, imaging, and prognosis. In: Post T.W., editor. *UpToDate.* Waltham, MA [PubMed].
28. Nacaroglu H.T., Demircin G., Bilbul M., Erdogan O., Akyüz S.G., Caltik A. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren. Fail.* 2013. 35(3). 327-332. doi: 10.3109/0886022X.2013.764254.
29. Hannula A., Perhomaa M., Venhola M. et al Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012. 166(12). 1117-1122. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.1383.
30. Gondim R., Azevedo R., Braga A.A.N.M., Veiga M.L., Barroso U. Jr. Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency. *Int. Braz. J. Urol.* 2018. 44(2). 378-383. doi: 10.1590/S1677-5538.
31. Becknell B., Schober M., Korbel L., Spencer J.D. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015. 13(1). 81-90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097.
32. Carson C.M., Phillip N., Miller B.J. Urinary tract infections in children and adolescents with acute psychosis. *Schizophr. Res.* 2017. 183. 36-40. doi: 10.1016/j.schres.2016.11.004.
33. Harshman V.P., Kryuchko T.O., Kolenko I.O., Kushnereva T.V., Tkachenko O.Y. Role of genetic mutations in development of immunological and clinical disorders in children with chronic pyelonephritis. *Wiad. Lek.* 2017. 70(1). 47-51. [Ukrainian].
34. Fitzgerald A., Mori R., Lakhnypaul M., Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. (8). CD006857. doi: 10.1002/14651858.

35. Shaikh N., Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Clinical features and diagnosis. In: Post T.W., editor. UpToDate. Waltham, MA [PubMed].
36. Robinson J.L., Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2016. 14(9). 809-816. doi: 10.1080/14787210.2016.1206816.
37. Roberts K.B. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011. 128(3). 595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
38. Ammenti A., Cataldi L., Chimenz R., Fanos V., La Manna A., Marra G. et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr.* 2012. 101(5). 451-457. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02549.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/evidence/full-guideline-pdf-196566877> (Accessed on: August 12, 2018).
40. Williams G.J., Hodson E.H., Isaacs D., Craig J.C. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J. Paediatr. Child Health.* 2012. 48(4). 296-301. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01925.
41. Yamasaki Y., Uemura O., Nagai T., Yamakawa S., Hibi Y., Yamamoto M. et al. Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children. *Pediatr. Int. (Roma)*. 2017. 59(7). 786-792. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
42. Baumer J.H., Jones R.W. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2007. 92(6). 189-192. doi: 10.1136/adc.2007.130799.
43. Becknell B., Schober M., Korbel L., Spencer J.D. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015 Jan. 13(1). 81-90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097. Epub 2014 Nov 25.
44. Ma J.F., Shortliffe L.M. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. *Urol. Clin. North Am.* 2004. 31(3). 517-526. doi: 10.1016/j.ucl.2004.04.016.
45. Williams G.J., Macaskill P., Chan S.F., Turner R.M., Hodson E., Craig J.C. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2010. 10(4). 240-250. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70031-1.
46. Glismeyer E.W., Korgenski E.K., Wilkes J., Schunk J.E., Sheng X., Blaschke A.J. et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics.* 2014. 133(5). e1121-e1127. doi: 10.1542/peds.2013-3291.
47. Zhang H., Yang J., Lin L., Huo B., Dai H., He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: An updated meta-analysis. *World J. Urol.* 2016. 34(3). 431-441. doi: 10.1007/s00345-015-1630-4.
48. Riccabona M. Imaging in childhood urinary tract infection. *Radiol. Med. (Torino)*. 2016. 121(5). 391-401. doi: 10.1055/s-0037-1599121.
49. Enikeev D.V., Glybochko P., Alyaev Y., Enikeev M., Rapoport L. Imaging technologies in the diagnosis and treatment of acute pyelonephritis. *Urologia.* 2017. 84(3). 179-184. doi: 10.5301/uj.5000234.
50. Johnson E.K., Malhotra N.R., Shannon R., Jacobson D.L., Green J., Rigsby C.K. et al. Urinary tract infection after voiding cystourethrogram. *J. Pediatr. Urol.* 2017. 13(4). 384e1-e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.04.018.
51. Swerkerson S., Jodal U., Åhrén C., Sixt R., Stokland E., Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr. Nephrol.* 2016. 31(2). 239-245. doi: 10.1007/s00467-015-3199-y.
52. Bulum B., Özçakar Z.B., Kavaz A., Hüseyinova M., Ekim M., Yalçinkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr.* 2014. 103(10). e454-e458. doi: 10.1111/cpa.12732.
53. Rosen J.M., Kriegermeier A., Adams P.N., Klumpp D.J., Saps M. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. 60(2). 14-216. doi: 10.1097/MPG.0000000000000599.
54. Megged O. Bacteremic vs. nonbacteremic urinary tract infection in children. *Am. J. Emerg. Med.* 2017. 35(1). 36-38. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.060.
55. Mohseny A.B., van Velze V., Steggerda S.J., Smits-Wintjens V.E.H.J., Bekker V., Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. *Eur. J. Pediatr.* 2018. 177(1). 33-38. doi: 10.1007/s00431-017-3030-9.
56. Milani G.P., Grava A., Bianchetti M.G., Lava S.A.G., Dell'Era L., Teatini T., Fossali E.F. Electrolyte and acid-base abnormalities in infants with community-acquired acute pyelonephritis: Prospective cross-sectional study. *Nephron.* 2017. 137(2). 99-104. doi: 10.1159/000478054.
57. Shaikh N., Ewing A.L., Bhatnagar S., Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics.* 2010. 126(6). 1084-1091. doi: 10.1542/peds.2010-0685.
58. Jackson M.A., Schutze G.E. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016. 138(5). e20162706. doi: 10.1542/peds.2016-2706.
59. Delbet J.D., Lorrot M., Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017. 18(15). 1619-1625. doi: 10.1080/146556566.
60. Palazzi D.L., Campbell J.R. Acute infectious cystitis: Management and prognosis in children older than two years and adolescents. In: Post T.W., editor. UpToDate. Waltham, MA [PubMed].
61. Michael M., Hodson E.M., Craig J.C., Martin S., Moyer V.A. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. (1). CD003966. doi: 10.1002/14651858.CD003966.
62. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. (4). CD003777. doi: 10.1002/14651858.
63. Strohmeier Y., Hodson E.M., Willis N.S., Webster A.C., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. (7). CD003772. doi: 10.1002/14651858.
64. Yousefichaijan P., Kahbazi M., Rasti S., Rafeie M., Sharafkhan M. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. *Iran. J. Kidney Dis.* 2015. 9(2). 97-104. PMID: 25851287.
65. Robinson J.L., Finlay J.C., Lang M.E., Bortolussi R. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr. Child Health.* 2015. 20(1). 45-51. doi: 10.1093/pch/20.1.45.
66. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W., Ronfani L., Montini G. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: A systematic review. *Pediatrics.* 2017. 139(5). e20163145. doi: 10.1542/peds.2016-3145.
67. Schwenger E.M., Tejani A.M., Loewen P.S. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. (12). CD008772. doi: 10.1002/14651858.
68. Herráez O., Asencio M.A., Carranza R., Jarabo M.M., Huertas M., Redondo O. et al. Sysmex UF-1000i flow cytometer to screen urinary tract infections: The URISCAM multicenter study. *Let. Appl. Microbiol.* 2018. 66(3). 175-181. doi: 10.1111/lam.12832.
69. Lubell T.R., Barasch J.M., Xu K., Ieni M., Cabrera K.I., Dayan P.S. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the diagnosis of urinary tract infections. *Pediatrics.* 2017. 140(6). e20171090. doi: 10.1542/peds.2017-1090.
70. Abe Y., Inan-Erdogan I., Fukuchi K., Wakabayashi H., Ogawa Y., Hibino S. et al. Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Chemother.* 2017. 23(8). 517-522. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.006.
71. Benito-Villalvilla C., Cirauqui C., Diez-Rivero C.M., Casanovas M., Subiza J.L., Palomares O. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 2017. 10(4). 924-935. doi: 10.1038/mi.2016.112.
72. Eldridge G., Martin S.M. Composition of vaccines and adjuvants and methods for the treatment of urinary tract infections. 2018. Patent US20180028648.

Отримано/Received 13.01.2020

Рецензовано/Revised 27.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2020

Information about author

T.V. Budnik, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

Будник Т.В.

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

Актуальные вопросы инфекции мочевой системы у детей раннего возраста

Резюме. В статье приведены современные взгляды зарубежных авторов на вопросы распространенности, этиологии и патогенеза, диагностики, лечения и профилактики инфекции мочевой системы (ИМС) у детей раннего возраста (0–3 года). Речь идет о том, что ИМС остается наиболее распространенной инфекцией у детей до 2 лет и занимает 2–3-е место среди всех инфекций детского возраста. ИМС остается глобальной проблемой педиатрии. Диагностика заболевания у детей первых 3 лет жизни не является простым вопросом. Так, в неонатальном периоде симптомы и признаки ИМС неспецифические: температурная нестабильность, нарушение периферического кровообращения, летаргия, раздражительность, апноэ, анорексия, плохое сосание, рвота, длительная желтуха и др. Мочевой синдром у таких детей встречается редко, но считается более специфичным. У новорожденных с ИМС существует высокая вероятность bacteriemia, что свидетельствует об актуальности гематогенного пути распространения инфекции. Доказано, что дети с функциональной или анатомической патологией органов мочевой системы, с иммунодефицитом подвержены ИМС. Акцентируются важность своевременной диагностики заболевания и риск факторов ее реализации. В этом смысле имеет значение разработка неинвазивных методов и устройств для сбора мочи у детей с максимально исключенным риском загрязнения образца. Существует насущная необходи-

мость в выявлении более специфических биомаркеров для повышения точности и скорости диагностики ИМС, в современных бактериологических методах культуральной идентификации. Проводится апробация новых неинвазивных методов исследования, таких как МРТ без контраста и ультразвуковая доплеровская методика для тканевой и микрососудистой визуализации соответственно. Некоторые аспекты ИМС остаются дискуссионными. К ним относятся вопросы естественного развития заболевания, оптимальные варианты антибактериального режима, профилактического ведения пациента и др. В последнее время во всем мире устойчивость к противомикробным препаратам возрастает по мере появления организмов, продуцирующих бета-лактаму с расширенным спектром. Так что следует использовать антибиотик наименее широкого спектра действия с учетом данных локальной чувствительности. Рекуррентная ИМС обычно не приводит к образованию рубцов на почках у детей без структурной почечной аномалии. Таким образом, учитывая побочные эффекты и появление резистентности, рутинная антимикробная профилактика редко оправдывается. В этом смысле уместным становится изучение новых вакцинных композиций и составов для лечения рекуррентной ИМС, в том числе у детей младшего возраста.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы; дети; ранний возраст; обзор

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Topical issues of urinary tract infection in infants

Abstract. The article presents contemporary views of foreign authors on the issues of the prevalence, etiology and pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection (UTI) in young children (0–3 years). The point is that UTI remains the most common infection in children under 2 years and ranks second to third among all childhood infections. UTIs remain a global problem in pediatrics. Diagnosis of the disease is not a simple issue in children aged 0–3 years. Thus, the neonatal period is characterized by nonspecific symptoms and signs of UTI: temperature instability, peripheral circulation disorders, lethargy, irritability, apnea, anorexia, poor suction, vomiting, prolonged jaundice, etc. Urinary syndrome is rare in them, but is considered more specific. Newborns with UTI have a high risk of bacteremia, which indicates the relevance of the hematogenous pathway of infection spread. It is proved that children with functional or anatomic pathology of the urinary system, with immunodeficiency are prone to UTI. The importance of timely diagnosis of the disease and the risk of factors for its implementation are emphasized. In this sense, the development of non-invasive methods and devices for collecting urine from babies with the highest risk of sample contamination is of particular importance.

There is an urgent need to identify more specific biomarkers to improve the accuracy and speed of diagnosis of UTI, a need in modern bacteriological methods of cultural identification. New non-invasive methods of testing are being tested, such as magnetic resonance imaging without contrast and ultrasound Doppler techniques for tissue and microvascular imaging. Some aspects of UTI remain controversial. These include issues of the natural development of the disease, optimal variants of antibacterial regimen, preventive management of the patient, etc. In recent years, worldwide resistance to antimicrobials has increased with the emergence of organisms that produce beta-lactamase with a broad spectrum. Therefore, the least broad-spectrum antibiotic should be used, and it is necessary to take into account local sensitivity data. Recurrent UTI usually does not lead to renal scarring in children without structural abnormality of the kidney. Thus, routine antimicrobial prophylaxis is rarely justified, given the side effects and emergence of resistance. In this sense, it is appropriate to develop new vaccine compositions and formulations for the treatment and prevention of recurrent UTI, in particular in young children.

Keywords: urinary tract infection; children; early age; review

Медикаментозное управление диспергированием биопленки за счет регуляции активности бактериального циклического дигуанозинмонофосфата (часть 1)

Резюме. Инфекционный процесс, вызванный патогенными бактериями, может сопровождаться формированием биопленки, что предопределяет сохранность бактерий и снижение эффективности действия антибактериальных средств. Разработка препаратов, которые способствуют диспергированию бактериальной биопленки, является одним из важнейших терапевтических направлений, способствующих решению проблемы лечения бактериальных инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к действию антибактериальных средств. Одной из целевых, участвующих в формировании биопленок бактериальных молекул, которая может быть подвергнута медикаментозной регуляции, является вторичная мессенджерная нуклеозидная молекула — циклический дигуанозинмонофосфат (ц-ди-ГМФ). Медикаментозное подавление уровня внутрибактериальной концентрации мессенджерной молекулы ц-ди-ГМФ или блокирование ее активности позволяет предотвратить формирование и вызвать разрушение бактериальной биопленки, что сопровождается увеличением эффективности лечения бактериальных инфекций. Снижение внутрибактериальной концентрации ц-ди-ГМФ может быть достигнуто ингибированием процессов синтеза за счет: 1) подавления активности DGC; 2) ограничения доступности субстратов, необходимых для синтеза ц-ди-ГМФ; 3) усиления деградации молекулы ц-ди-ГМФ за счет активации PDE. Терапия инфекционных заболеваний, которые сопровождаются формированием биопленок, требует медикаментозной индукции диспергирования бактерий из биопленок и применения целенаправленных антибиотических лекарственных средств, вызывающих гибель высвобожденных из биопленок бактерий. Использование аналогов ц-ди-ГМФ, нарушающих функционирование нативного ц-ди-ГМФ, и блокирование таргетных рецепторов и других молекулярных структур также может приводить к диспергированию бактериальной биопленки. Лекарственные средства, модулирующие активность ц-ди-ГМФ, позволят повысить эффективность лечения бактериальных инфекций, которые сопровождаются формированием биопленок.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; ц-ди-ГМФ; антибиопленочная терапия; обзор

Введение

Бактериальный инфекционный процесс, который сопровождается формированием биопленки, имеет высокий риск толерантности заболевания к антибактериальной терапии и вероятности рецидивирования болезни [1]. С идентификацией молекулярных меха-

низмов циклов развития бактериальной биопленки появились новые возможности медикаментозного влияния на процессы не только ее образования, но и диспергирования. Установлено, что концентрация вторичных нуклеозидных мессенджеров определяет форму жизнедеятельности бактерий [38]. Также дан-

ные бактериальные вторичные мессенджеры являются иммуностимулирующими молекулами, которые участвуют в рекрутировании моноцитов и гранулоцитов, индукции синтеза провоспалительных интерлейкинов, хемокинов, интерферонов, определяющих элиминацию возбудителей [3, 25]. Разработка препаратов, которые способствуют диспергированию бактериальной биопленки, является одним из важнейших терапевтических направлений, способствующих решению проблемы лечения бактериальных инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к действию антибактериальных средств.

1. Циклический дигуанозинмонофосфат — фактор, определяющий форму жизнедеятельности бактерий

Впервые молекула циклического дигуанозинмонофосфата (cyclic diguanyl (diguanosine) monophosphate — c-di-GMP (ц-ди-ГМФ)) как вторичный нуклеозидный мессенджер была охарактеризована Moshe Benziman и соавт. [41] в 1987 году, когда они показали, что она является пролонгированным активатором бактериальной синтазы целлюлозы *Komagataeibacter xylinus* (*Gluconacetobacter xylinus*). В последующем было установлено, что ц-ди-ГМФ у бактерий многочисленных видов является ключевым фактором, который определяет форму жизни бактериальной колонии: будут ли

бактерии пребывать в виде планктона или будут образовывать биопленку [54].

1.1. Регуляция уровня ц-ди-ГМФ во внутреннем континууме бактерий

Внутрибактериальный уровень ц-ди-ГМФ регулируется ферментами двух антагонистических молекулярных семейств: дигуанилатциклаз (diguanylate cyclase (DGC)) и специфических для ГМФ фосфодиэстераз (phosphodiesterase (PDE)) (табл. 1, рис. 1) [56].

Циклический дигуанозинмонофосфат в бактериях синтезируется из ГТФ многочисленными DGC, молекулы которых характеризуются наличием консервативного мотива GGDEF (Gly-Gly-Asp-Glu-Phe). Домены GGDEF в димере DGC расположены на границе раздела и способны связываться с двумя молекулами ГТФ, синтезируя из них ц-ди-ГМФ в присутствии ионов Mg^{2+} , действующих в качестве кофактора. Некоторые протеины DGC, такие как PelD (pellicle/biofilm biosynthesis glycosyltransferase) бактерий *Caulobacter crescentus*, WspR бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и YdaM бактерий *Escherichia coli*, а также DgcK и DgcL бактерий *Vibrio cholerae*, обладают ингибирующим сайтом (I-сайтом), расположенным на расстоянии пяти аминокислотных остатков с активного каталитического сайта [49]. Характерным мотивом I-сайта является последовательность RxxD (x обозначает любую ами-

Таблица 1. Бактериальные дигуанилатциклазы и фосфодиэстеразы [22]

Протеин	Домены	Микроорганизм	Биологический эффект
Дигуанилатциклазы			
AxDGC2	PASa-GGDEF-EAL	<i>A. xylinus</i>	Синтез целлюлозы
BpeGReg	Globin-GGDEF	<i>B. pertussis</i>	Формирование биопленки
DgcA	GGDEF	<i>C. crescentus</i>	Ингибирование подвижности
PlcD	REC1-REC2-GGDEF	<i>C. crescentus</i>	Выброс жгутиков
PeID	GGDEF	<i>P. aeruginosa</i>	Синтез полисахаридов
WspR	REC-GGDEF	<i>P. aeruginosa</i>	Синтез полисахаридов
DgcK	PAS-GGEFF	<i>V. cholerae</i>	Ингибирование подвижности
DgcL	REC-GGEFF	<i>V. cholerae</i>	Ингибирование подвижности
YdaM	GGDEF	<i>E. coli</i>	Синтез целлюлозы
MucR	MHYT-GGDEF-EAL	<i>P. aeruginosa</i>	Синтез альгината
Фосфодиэстеразы			
AxPDEA1	PAS-EAL	<i>A. xylinus</i>	Ингибирование синтеза целлюлозы
RocR	EAL	<i>P. aeruginosa</i>	Сборка фимбрий
YahA	EAL	<i>E. coli</i>	Гидролиз ц-ди-ГМФ
BlrP1	BLUF-EAL	<i>K. pneumoniae</i>	Гидролиз ц-ди-ГМФ
PvrR	CheY-EAL	<i>P. aeruginosa</i> PA14	Подавление образования биопленки
YciR	GGDEF-EAL	<i>E. coli</i>	Экспрессия извитых фимбрий (курли)
Гибридные соединения дигуанилатциклазы/фосфодиэстеразы			
BphG1	GGDEF-EAL	<i>R. sphaeroides</i>	Синтез и деградация с-ц-ди-ГМФ
ScrC	GGDEF-EAL	<i>V. parahaemolyticus</i>	Регуляция планктона
SwDGC	GGDEF-EAL	<i>S. woodyi</i>	Формирование биопленки

нокислоту), с которой связывается ц-ди-ГМФ, тем самым аллостерически ингибируя свой собственный синтез [16].

Деградация ц-ди-ГМФ опосредуется специфическими PDE, содержащими консервативные каталитические домены EAL (Glu-Ala-Leu) или HD-GYP (His-Asp-Gly-Tyr-Pro) [36]. Основная роль PDE с доменом EAL состоит в том, чтобы линейаризовать молекулу ц-ди-ГМФ в 5'-фосфоганилил-гуанозин (pGpG) с последующим образованием ГМФ; а протеинов, содержащих домен HD-GYP, — в том, чтобы гидролизировать молекулу ц-ди-ГМФ с образованием двух молекул ГМФ (рис. 1) [12].

Геномный анализ показал, что домены GGDEF и EAL являются наиболее распространенными мотивами бактериальных DGC, PDE, а ц-ди-ГМФ является центральным регулятором формирования биопленок у всех грамотрицательных бактерий, исследованных до настоящего времени, и у ряда грамположительных бактерий. Молекулы ц-ди-ГМФ не синтезируются организмами млекопитающих [21].

Большинство DGC и PDE содержат разнообразные сенсорные N-терминальные домены, которые контролируют активность ферментов в ответ на внутри- или

внеклеточные сигналы. Бактерии, как правило, продуцируют несколько различных DGC и PDE, что свидетельствует о наличии специфичности разнообразных путей передачи ц-ди-ГМФ-ассоциированных сигналов [34, 45].

В последнее время представление о том, что функционирование ферментов DGC и PDE определяет только уровень глобальной внутрибактериальной концентрации ц-ди-ГМФ, подверглось существенному пересмотру. Показано, что некоторые DGC и PDE предопределяют уровень локальной концентрации ц-ди-ГМФ в непосредственной близости к энхансерам генов, участвующих в формировании фенотипа бактерий (рис. 2) [57]. Например, бактерии *Pseudomonas aeruginosa* продуцируют 33 GGDEF-домен-содержащих, 21 EAL-домен-содержащий и 3 HD-GYP-домен-содержащих протеина, но только пять из них регулируют базальный уровень ц-ди-ГМФ [52].

1.2. Фенотипические эффекты влияния ц-ди-ГМФ

Учитывая глобальное влияние ц-ди-ГМФ на жизнедеятельность бактериальных клеток, предполагают, что у данной молекулы существует множество молеку-

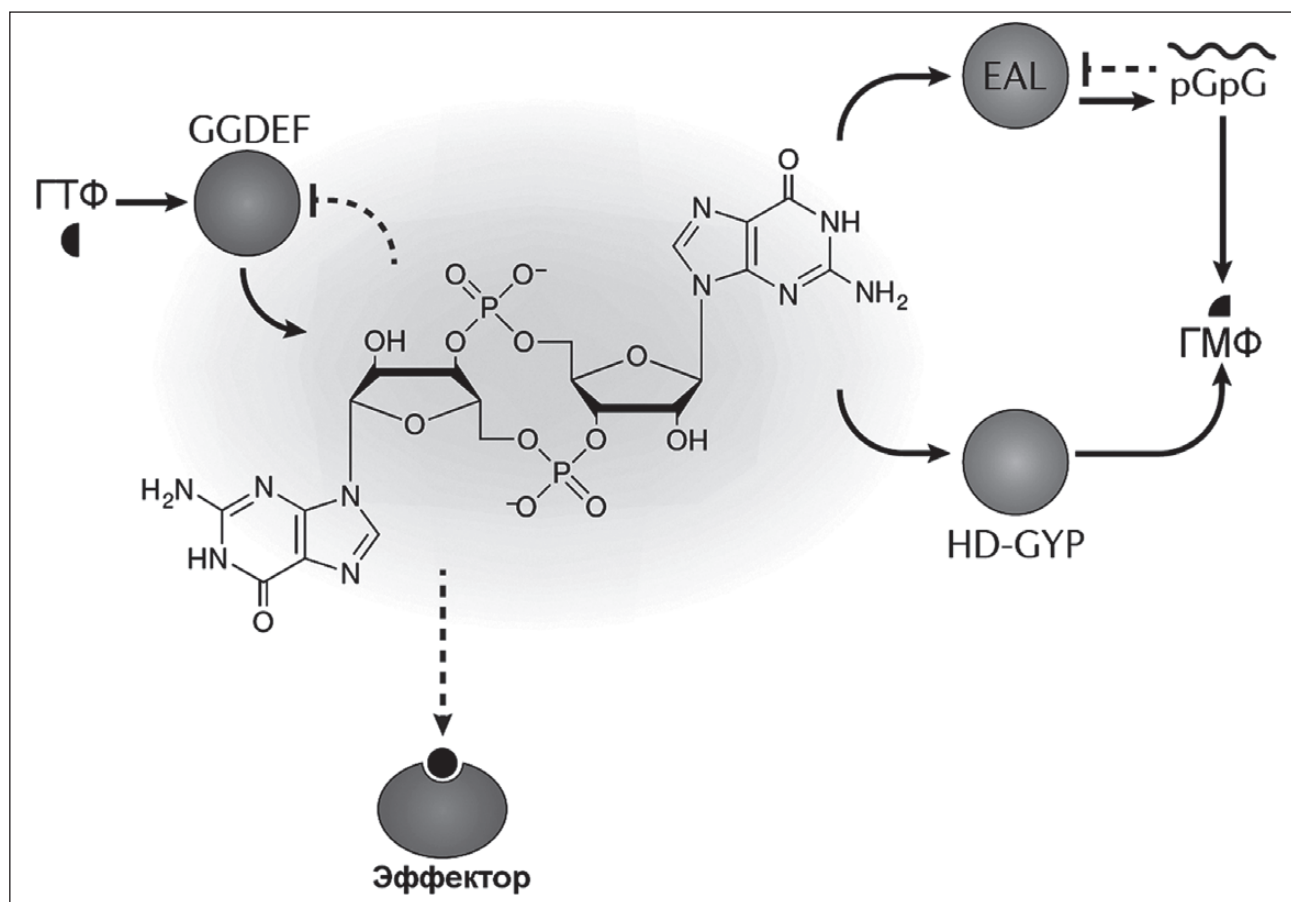


Рисунок 1. Регуляция уровня ц-ди-ГМФ [21]

Примечание: синтез ц-ди-ГМФ катализируется DGC при совместном участии двух каталитических доменов GGDEF. Специфические фосфодиэстеразы PDE, которые содержат домены EAL или HD-GYP, гидролизуют ц-ди-ГМФ в 5'-фосфоганилил-(3'-5')-гуанозин (pGpG) или ГМФ соответственно. Связывание ц-ди-ГМФ с эффекторными молекулами предопределяет состояние бактерий, изменяя их подвижность, адгезивность, вирулентность и способность формировать биопленки.

лярных целей. Молекулярными мишенями ц-ди-ГМФ являются: мРНК, факторы транскрипции, рецепторы, которые содержат домены PilZ, GGDEF и EAL (рис. 3). Среди эффекторных протеинов, способных связываться с мономерами или димерами ц-ди-ГМФ, наиболее изученными являются белки, содержащие домены PilZ, RxxD. Внутриклеточный вторичный мессенджер ц-ди-ГМФ, взаимодействуя со специфическими РНК и протеинами, индуцирует проявление разнообразных фенотипических эффектов со стороны бактерий [32, 35].

Примерами PilZ-содержащих белков являются следующие протеины: Alg44, который участвует в синтезе альгината бактериями *Pseudomonas aeruginosa*; DgrA, определяющий активность мотильности бактерий *Caulobacter crescentus*; BcsA, регулирующий синтез целлюлозы бактериями *Komagataeibacter xylinus*. Домен RxxD представляет собой еще один мотив, связывающийся с ц-ди-ГМФ. У бактерий *Pseudomonas aeruginosa* связывание ц-ди-ГМФ с мотивами RxxD эффекторных белков PopA и PelD влияет на клеточный цикл и продукцию экзополисахаридов [31, 38, 49].

Согласно современной модели механизма влияния ц-ди-ГМФ на выбор бактериями формы жизни, определяющим переключателем бактериального метаболизма является ц-ди-ГМФ-зависимый транскрипционный регулятор FleQ. При низких концентрациях ц-ди-ГМФ энхансер-связывающий протеин FleQ не активирует экспрессию генов экстрацеллюлярного матрикса, участвующих в формировании биопленки, но усиливает экспрессию гена флагеллина, определяющего подвижность бактерий. При высоких концентрациях ц-ди-ГМФ изменяет пространственную структуру комплекса FleQ/FleN, что сопровождается усилением экспрессии генов матриксных протеинов биопленки и подавлением экспрессии гена флагеллина (рис. 4) [29].

Продукты гена *Pel* участвуют в синтезе полисахаридов Pel, которые вместе с полисахаридами Psl являются ключевыми компонентами матрикса биопленки, бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Полисахариды Pel богаты глюкозой, а Psl состоят из повторяющихся единиц D-маннозы, D-глюкозы и L-рамнозы. Представляет интерес то, что полисахариды Psl отсутствуют в центральных регионах микроколоний биопленки, ко-

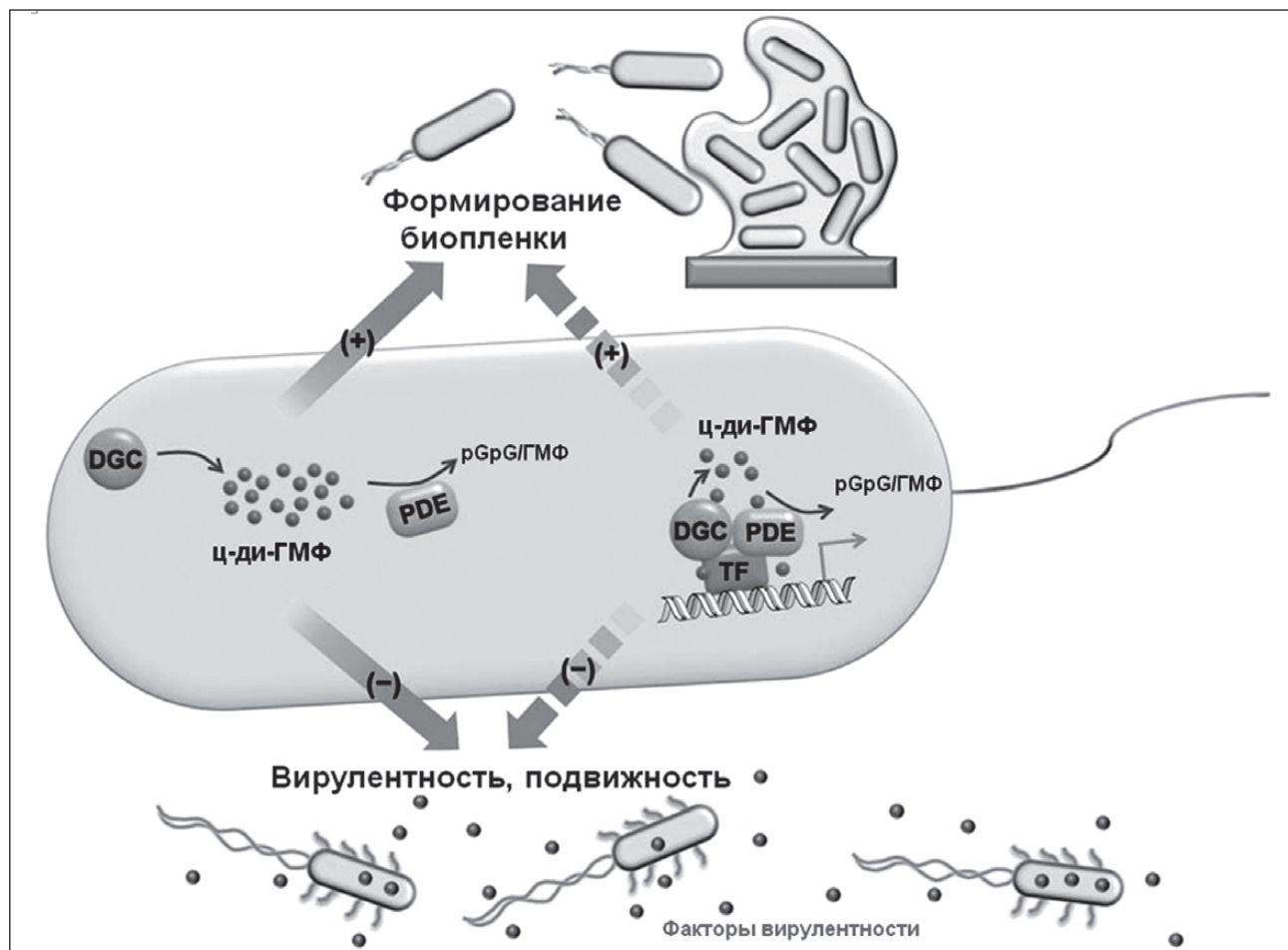


Рисунок 2. Глобальное и локальное регулирование ц-ди-ГМФ [57]

Примечание: ферменты DGC и PDE контролируют глобальную внутрибактериальную концентрацию ц-ди-ГМФ, которая участвует в процессе формирования биопленок, продукции факторов вирулентности и протеинов, определяющих подвижность бактерии. Некоторые DGC и PDE регулируют концентрацию ц-ди-ГМФ в локализованном пуле и непосредственно взаимодействуют с факторами транскрипции (TF). Несмотря на то, что данные DGC и PDE не влияют на уровень глобальной концентрации ц-ди-ГМФ, они оказывают значительное влияние на формирование бактериального фенотипа.

торая является инициальным местом диспергирования бактерий [28, 45].

С другой стороны, ц-ди-ГМФ ингибирует планктонный образ жизни, подавляя транскрипцию факторов вирулентности и синтез компонентов секреции T3SS [8, 30, 51], а низкий уровень концентрации ц-ди-ГМФ сопровождается усилением активности системы секреции T2SS бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, которая является центральным аппаратом секреции матрикс-деградирующих ферментов, в частности, бактериальных протеаз [37].

Таким образом, высокий уровень внутрибактериальной концентрации ц-ди-ГМФ индуцирует продукцию матриксных компонентов и способствует формированию биопленки, тогда как низкий уровень внутрибактериальной концентрации ц-ди-ГМФ сопровождается дисперсией бактериальной биопленки и переходом бактерий к план-

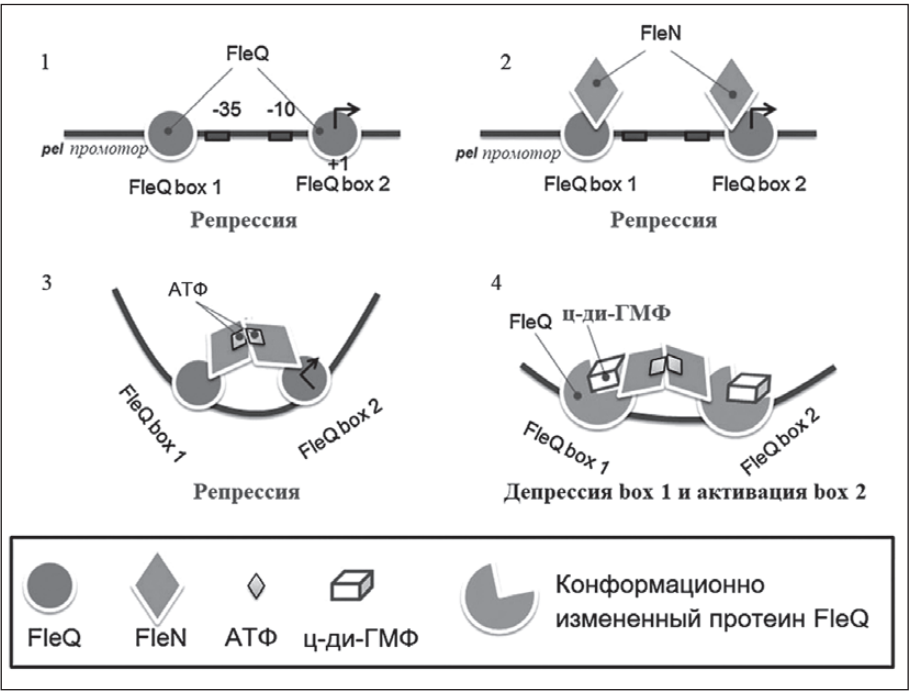


Рисунок 4. Влияние ц-ди-ГМФ на систему FleQ/FleN на примере гена *Pel* бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [29]: 1) протеины FleQ связываются с двумя сайтами промотора гена *Pel*; 2) каждый протеин FleQ связывается с мономером АТФазы FleN; 3) АТФ, связываясь с протеинами FleN, ассоциированными с FleQ, вызывает ассоциацию мономеров, что приводит к конформационным изменениям молекулы ДНК, которые препятствуют экспрессии гена *Pel*; 4) при связывании ц-ди-ГМФ с протеином FleQ восстанавливается форма ДНК, что способствует экспрессии гена *Pel*

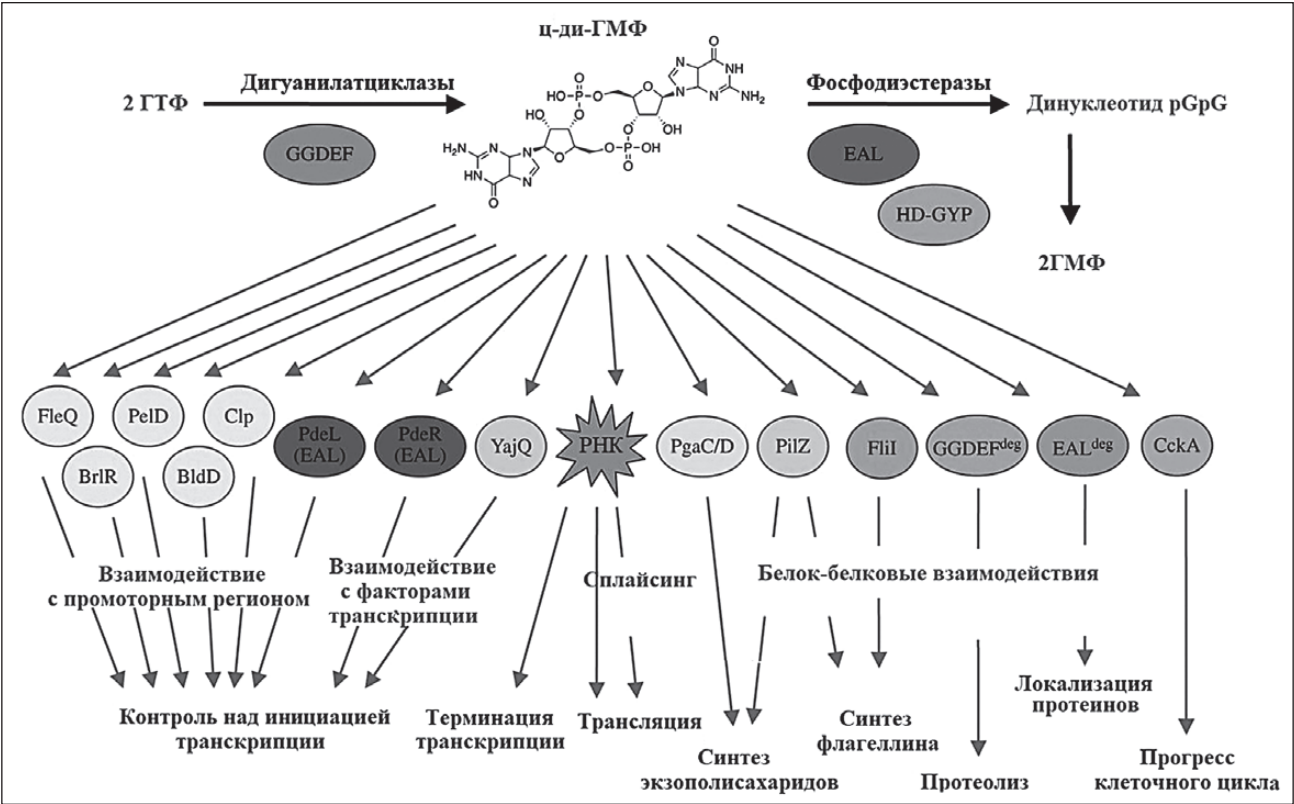


Рисунок 3. Молекулярные мишени ц-ди-ГМФ и ассоциированные с ними эффекты бактериальных клеток [20]

ктонному образу життя. Так, після того як бактерії *Pseudomonas aeruginosa* контактують з поверхнею слизової оболонки, активується мембранно-зв'язаний рецептор WspA, що приводить до продукції вторичного месенджера ц-ди-ГМФ, який викликає посилення продукції екзополісахаридів, еДНК, адгезинів, формування адгезивних пилі і інгібує рухливість бактерій. С другої сторони, ц-ди-ГМФ затримує експресію генів гострої вірулентності, жгутикових протеїнів і перешкоджає планктонній [32, 39].

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Диспергування бактеріальної біопленки і хронізація інфекційного процесу респіраторного тракту. *Здоров'я дитини*. 2019. № 5(14). С. 94-98. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177411.
- Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Медикаментозне впливання на диспергування біопленки. Донори оксиду азоту. *Здоров'я дитини*. 2019. № 7(14). С. 79-86. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184626.
- Абатуров А.Е., Юлиш Е.І. Роль інтерферонів в захисті респіраторного тракту. 1. Каскад збудження системи інтерферонів. *Здоров'я дитини*. 2007. № 5. С. 136-144.
- AbdelKhalek A., Abutaleb N.S., Mohammad H., Seleem M.N. Repurposing ebselen for decolonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE). *PLoS One*. 2018 Jun 28. 13(6). e0199710. doi: 10.1371/journal.pone.0199710.
- Ahonen M.J.R., Dorrier J.M., Schoenfisch M.H. Antibiofilm Efficacy of Nitric Oxide-Releasing Alginates against Cystic Fibrosis Bacterial Pathogens. *ACS Infect Dis*. 2019 Aug 9. 5(8). 1327-1335. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00016.
- Ahonen M.J.R., Suchyta D.J., Zhu H., Schoenfisch M.H. Nitric Oxide-Releasing Alginates. *Biomacromolecules*. 2018 Apr 9. 19(4). 1189-1197. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00063.
- Allan R.N., Kelso M.J., Rineh A. et al. Cephalosporin-NO-donor prodrug PYRRO-C3D shows β -lactam-mediated activity against *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *Nitric. Oxide*. 2017 May 1. 65. 43-49. doi: 10.1016/j.niox.2017.02.006.
- Almblad H., Harrison J.J., Rybtke M. et al. The Cyclic AMP-Vfr Signaling Pathway in *Pseudomonas aeruginosa* Is Inhibited by Cyclic Di-GMP. *J. Bacteriol*. 2015 Jul. 197(13). 2190-200. doi: 10.1128/JB.00193-15.
- Antoniani D., Bocci P., Maciag A., Raffaelli N., Landini P. Monitoring of diguanylate cyclase activity and of cyclic-di-GMP biosynthesis by whole-cell assays suitable for high-throughput screening of biofilm inhibitors. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2010 Jan. 85(4). 1095-104. doi: 10.1007/s00253-009-2199-x.
- Antoniani D., Rossi E., Rinaldo S. et al. The immunosuppressive drug azathioprine inhibits biosynthesis of the bacterial signal molecule cyclic-di-GMP by interfering with intracellular nucleotide pool availability. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2013 Aug. 97(16). 7325-36. doi: 10.1007/s00253-013-4875-0.
- Barraud N., Kardak B.G., Yepuri N.R. et al. Cephalosporin-3'-diazeniumdiolates: targeted NO-donor prodrugs for dispersing bacterial biofilms. *Angew Chem. Int. Ed. Engl*. 2012 Sep 3. 51(36). 9057-60. doi: 10.1002/anie.201202414.
- Chou S.H., Galperin M.Y. Diversity of Cyclic Di-GMP-Binding Proteins and Mechanisms. *J. Bacteriol*. 2016 Jan 1. 198(1). 32-46. PMID: 26055114.
- Collins S.A., Kelso M.J., Rineh A. et al. Cephalosporin-3'-Diazeniumdiolate NO Donor Prodrug PYRRO-C3D Enhances Azithromycin Susceptibility of Nontypeable *Haemophilus influenzae* Biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2017 Jan 24. 61(2). pii: e02086-16. doi: 10.1128/AAC.02086-16.
- Cutruzzola F., Frankenberg-Dinkel N. Origin and Impact of Nitric Oxide in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *J. Bacteriol*. 2016 Jan 1. 198(1). 55-65.
- De la Fuente-Núñez C., Reffuveille F., Fairfull-Smith K.E., Hancock R.E. Effect of nitroxides on swarming motility and biofilm formation, multicellular behaviors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013 Oct. 57(10). 4877-81. doi: 10.1128/AAC.01381-13.
- Düvel J., Bense S., Möller S. et al. Application of Synthetic Peptide Arrays To Uncover Cyclic Di-GMP Binding Motifs. *J. Bacteriol*. 2015 Aug 31. 198(1). 138-46. doi: 10.1128/JB.00377-15.
- Fernicola S., Paiardini A., Giardina G. et al. In Silico Discovery and In Vitro Validation of Catechol-Containing Sulfonohydrazide Compounds as Potent Inhibitors of the Diguanylate Cyclase PleD. *J. Bacteriol*. 2015 Sep 28. 198(1). 147-56. doi: 10.1128/JB.00742-15.
- Fernicola S., Torquati I., Paiardini A. et al. Synthesis of Triazole-Linked Analogues of c-di-GMP and Their Interactions with Diguanylate Cyclase. *J. Med. Chem*. 2015 Oct 22. 58(20). 8269-84. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01184.
- Hasan N., Cao J., Lee J. et al. PEI/NONOates-doped PLGA nanoparticles for eradicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in diabetic wounds via binding to the biofilm matrix. *Mater. Sci Eng. C Mater. Biol. Appl*. 2019 Oct. 103. 109741. doi: 10.1016/j.msec.2019.109741.
- Hengge R. Trigger phosphodiesterases as a novel class of c-di-GMP effector proteins. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2016 Nov 5. 371(1707). pii: 20150498. doi: 10.1098/rstb.2015.0498.
- Jenal U., Reinders A., Lori C. Cyclic di-GMP: second messenger extraordinaire. *Nat. Rev. Microbiol*. 2017 May. 15(5). 271-284. doi: 10.1038/nrmicro.2016.190.
- Kalia D., Merey G., Nakayama S. et al. Nucleotide, c-di-GMP, c-di-AMP, cGMP, cAMP, (p)ppGpp signaling in bacteria and implications in pathogenesis. *Chem. Soc. Rev*. 2013 Jan 7. 42(1). 305-41. doi: 10.1039/c2cs35206k.
- Kang D., Kirienko N.V. High-Throughput Genetic Screen Reveals that Early Attachment and Biofilm Formation Are Necessary for Full Pyoverdine Production by *Pseudomonas aeruginosa*. *Front. Microbiol*. 2017 Sep 5. 8. 1707. doi: 10.3389/fmicb.2017.01707.
- Kang D., Turner K.E., Kirienko N.V. PqsA Promotes Pyoverdine Production via Biofilm Formation. *Pathogens*. 2017 Dec 25. 7(1). pii: E3. doi: 10.3390/pathogens7010003.
- Karaolis D.K., Means T.K., Yang D. et al. Bacterial c-di-GMP is an immunostimulatory molecule. *J. Immunol*. 2007 Feb 15. 178(4). 2171-81. PMID: 17277122.
- Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat. Rev. Microbiol*. 2017 Dec. 15(12). 740-755. doi: 10.1038/nrmicro.2017.99.
- Lieberman O.J., Orr M.W., Wang Y., Lee V.T. High-throughput screening using the differential radial capillary action of ligand assay identifies ebselen as an inhibitor of diguanylate cyclases. *ACS Chem. Biol*. 2014 Jan 17. 9(1). 183-92. doi: 10.1021/cb400485k.
- Mann E.E., Wozniak D.J. *Pseudomonas* biofilm matrix composition and niche biology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 Jul. 36(4). 893-916. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00322.x.
- Matsuyama B.Y., Krasteva P.V., Baraquet C. et al. Mechanistic insights into c-di-GMP-dependent control of the biofilm regulator FleQ from *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2016 Jan 12. 113(2). E209-18. doi: 10.1073/pnas.1523148113.
- McCarthy R.R., Valentini M., Filloux A. Contribution of Cyclic di-GMP in the Control of Type III and Type VI Secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Methods Mol. Biol*. 2017. 1657. 213-224. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_17.
- Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H.A. Activation Mechanism and Cellular Localization of Membrane-Anchored Alginate Polymerase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Environ. Microbiol*. 2017 Apr 17. 83(9). pii: e03499-16. doi: 10.1128/AEM.03499-16.
- O'Connor J.R., Kuwada N.J., Huangyutitham V. et al. Surface sensing and lateral subcellular localization of WspA, the receptor in a chemosensory-like system leading to c-di-GMP production. *Mol. Microbiol*. 2012 Nov. 86(3). 720-9. doi: 10.1111/mmi.12013.

33. Oliveira C., Benfeito S., Fernandes C., Cagide F., Silva T., Borges F. NO and HNO donors, nitrones, and nitroxides: Past, present, and future. *Med. Res. Rev.* 2018 Jul. 38(4). 1159-1187. doi: 10.1002/med.21461.
34. Opoku-Temeng C., Sintim H.O. Targeting c-di-GMP Signaling, Biofilm Formation, and Bacterial Motility with Small Molecules. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1657. 419-430. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_31.
35. Orr M.W., Lee V.T. A PilZ domain protein for chemotaxis adds another layer to c-di-GMP-mediated regulation of flagellar motility. *Sci Signal.* 2016 Oct 18. 9(450). fs16. PMID: 27811181.
36. Qvortrup K., Hultqvist L.D., Nilsson M. et al. Small Molecule Anti-biofilm Agents Developed on the Basis of Mechanistic Understanding of Biofilm Formation. *Front. Chem.* 2019 Nov 1. 7. 742. doi: 10.3389/fchem.2019.00742.
37. Ravichandran A., Ramachandran M., Suriyanarayanan T. et al. Global Regulator MorA Affects Virulence-Associated Protease Secretion in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *PLoS One.* 2015 Apr 20. 10(4). e0123805. doi: 10.1371/journal.pone.0123805. e.
38. Römling U., Galperin M.Y. Discovery of the Second Messenger Cyclic di-GMP. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1657. 1-8. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_1.
39. Römling U., Galperin M.Y., Gomelsky M. Cyclic di-GMP: the first 25 years of a universal bacterial second messenger. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013 Mar. 77(1). 1-52. doi: 10.1128/MMBR.00043-12.
40. Rong F., Tang Y., Wang T., Feng T., Song J., Li P., Huang W. Nitric Oxide-Releasing Polymeric Materials for Antimicrobial Applications: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2019 Nov 15. 8(11). pii: E556. doi: 10.3390/antiox8110556.
41. Ross P., Weinhouse H., Aloni Y. et al. Regulation of cellulose synthesis in *Acetobacter xylinum* by cyclic diguanylic acid. *Nature.* 1987 Jan 15-21. 325(6101). 279-81. PMID: 18990795.
42. Sambanthamoorthy K., Luo C., Pattabiraman N., Feng X., Koestler B., Waters C.M., Palys T.J. Identification of small molecules inhibiting diguanylate cyclases to control bacterial biofilm development. *Biofouling.* 2014 Jan. 30(1). 17-28. doi: 10.1080/08927014.2013.832224.
43. Sambanthamoorthy K., Sloup R.E., Parashar V. et al. Identification of small molecules that antagonize diguanylate cyclase enzymes to inhibit biofilm formation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012 Oct. 56(10). 5202-11. doi: 10.1128/AAC.01396-12.
44. Schirmer T. C-di-GMP Synthesis: Structural Aspects of Evolution, Catalysis and Regulation. *J. Mol. Biol.* 2016 Sep 25. 428(19). 3683-701. doi: 10.1016/j.jmb.2016.07.023.
45. Skariyachan S., Sridhar V.S., Packirisamy S. et al. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia Microbiol (Praha).* 2018 Jul. 63(4). 413-432. doi: 10.1007/s12223-018-0585-4.
46. Soren O., Rineh A., Silva D.G. et al. Cephalosporin nitric oxide-donor prodrug DEA-C3D disperses biofilms formed by clinical cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019 Sep 17. pii: dkz378. doi: 10.1093/jac/dkz378.
47. Sortino S. Light-controlled nitric oxide delivering molecular assemblies. *Chem. Soc. Rev.* 2010 Aug. 39(8). 2903-13. doi: 10.1039/b908663n.
48. Thangamani S., Younis W., Seleem M.N. Repurposing ebselen for treatment of multidrug-resistant staphylococcal infections. *Sci Rep.* 2015 Jun 26. 5. 11596. doi: 10.1038/srep11596.
49. Valentini M., Filloux A. Biofilms and Cyclic di-GMP (c-di-GMP) Signaling: Lessons from *Pseudomonas aeruginosa* and Other Bacteria. *J. Biol. Chem.* 2016 Jun 10. 291(24). 12547-55. doi: 10.1074/jbc.R115.711507.
50. Wang J., Zhou J., Donaldson G.P. et al. Conservative change to the phosphate moiety of cyclic diguanylic monophosphate remarkably affects its polymorphism and ability to bind DGC, PDE, and PilZ proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2011 Jun 22. 133(24). 9320-30. doi: 10.1021/ja1112029.
51. Wang T., Cai Z., Shao X. et al. Pleiotropic Effects of c-di-GMP Content in *Pseudomonas syringae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019 May 2. 85(10). pii: e00152-19. doi: 10.1128/AEM.00152-19.
52. Wei Q., Leclercq S., Bhasme P. et al. Diguanylate Cyclases and Phosphodiesterases Required for Basal-Level c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa* as Revealed by Systematic Phylogenetic and Transcriptomic Analyses. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019 Oct 16. 85(21). pii: e01194-19. doi: 10.1128/AEM.01194-19.
53. Wo Y., Li Z., Brisbois E.J. et al. Origin of Long-Term Storage Stability and Nitric Oxide Release Behavior of CarboSil Polymer Doped with S-Nitroso-N-acetyl-D-penicillamine. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015 Oct 14. 7(40). 22218-27. doi: 10.1021/acsami.5b07501.
54. Yan J., Deforet M., Boyle K.E. et al. Bow-tie signaling in c-di-GMP: Machine learning in a simple biochemical network. *PLoS Comput Biol.* 2017 Aug 2. 13(8). e1005677. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005677.
55. Yang L., Feura E.S., Ahonen M.J.R., Schoenfisch M.H. Nitric Oxide-Releasing Macromolecular Scaffolds for Antibacterial Applications. *Adv. Healthc Mater.* 2018 Jul. 7(13). e1800155. doi: 10.1002/adhm.201800155.
56. Yin W., Wang Y., Liu L., He J. Biofilms: The Microbial "Protective Clothing" in Extreme Environments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Jul 12. 20(14). pii: E3423. doi: 10.3390/ijms20143423.
57. Zheng Y., Tsuji G., Opoku-Temeng C., Sintim H.O. Inhibition of *P. aeruginosa* c-di-GMP phosphodiesterase RocR and swarming motility by a benzoisothiazolinone derivative. *Chem. Sci.* 2016 Sep 1. 7(9). 6238-6244. doi: 10.1039/c6sc02103d.
58. Zhou E., Seminara A.B., Kim S.K., Hall C.L., Wang Y., Lee V.T. Thiol-benzo-triazolo-quinazolinone Inhibits Alg44 Binding to c-di-GMP and Reduces Alginate Production by *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Chem Biol.* 2017 Dec 15. 12(12). 3076-3085. doi: 10.1021/acscchembio.7b00826.

Продолжение в следующем номере

Получено/Received 23.12.2019

Рецензировано/Revised 14.01.2020

Принято в печать/Accepted 23.01.2020 ■

Information about author

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Абатуров О.Є.

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

Медикаментозне управління диспергуванням біоплівки за рахунок регуляції активності бактеріального циклічного дігуанозинмонофосфату (частина 1)

Резюме. Інфекційний процес, викликаний патогенними бактеріями, може супроводжуватися формуванням біоплівки, що зумовлює збереження бактерій і зниження ефективності дії антибактеріальних засобів. Розробка препаратів, які сприяють диспергуванню бактеріальної біоплівки, є одним із найважливіших терапевтичних напрямків, що сприяють вирішенню проблеми лікування бактеріальних інфекцій, викликаних мікроорганізмами, резистентними до дії антибак-

теріальних засобів. Однією з цільових бактеріальних молекул, що бере участь у формуванні біоплівок та може бути піддана медикаментозній регуляції, є вторинна месенджерна нуклеозидна молекула — циклічний дігуанозинмонофосфат (ц-ді-ГМФ). Медикаментозне пригнічення рівня внутрішньобактеріальної концентрації месенджерної молекули ц-ді-ГМФ або блокування її активності дозволяє запобігти формуванню та викликати руйнування бактеріальної біоплівки, що супро-

воджується збільшенням ефективності лікування бактеріальних інфекцій. Зниження внутрішньобактеріальної концентрації ц-ді-ГМФ може бути досягнуто шляхом інгібування процесів синтезу за рахунок: 1) пригнічення активності DGC; 2) обмеження доступності субстратів, необхідних для синтезу ц-ді-ГМФ; 3) посилення деградації молекули ц-ді-ГМФ за рахунок активації PDE. Терапія інфекційних захворювань, які супроводжуються формуванням біоплівки, вимагає медикаментозної індукції диспергування бактерій із біоплівки і застосування цілеспрямованих антибіотичних лікарських

засобів, що викликають загибель вивільнених із біоплівки бактерій. Використання аналогів ц-ді-ГМФ, що порушують функціонування нативного ц-ді-ГМФ, і блокування таргетних рецепторів та інших молекулярних структур також може призводити до диспергування бактеріальної біоплівки. Лікарські засоби, що модулюють активність ц-ді-ГМФ, дозволять підвищити ефективність лікування бактеріальних інфекцій, які супроводжуються формуванням біоплівки.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; ц-ді-ГМФ; антибіоплівкова терапія; огляд

A.E. Abaturov

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Drug control of biofilm dispersion due to regulation of the activity of bacterial cyclic guanosine monophosphate (part 1)

Abstract. The infectious process caused by pathogenic bacteria can be accompanied by the formation of a biofilm, which determines the safety of bacteria and a decrease in the effectiveness of antibacterial agents. The development of drugs that contribute to the dispersion of bacterial biofilms is one of the most important therapeutic areas, which help solve the problem of treating bacterial infections caused by microorganisms that are resistant to antibacterial agents. One of the target bacterial molecules involved in biofilm formation, which can be subjected to drug regulation, is a nucleotide secondary messenger molecule — cyclic dinucleotide guanosine monophosphate (c-di-GMP). Drug suppression of the level of intra-bacterial concentration of the messenger molecule of c-di-GMP or blocking its activity helps prevent the formation of bacterial biofilm and leads to its destruction, which is accompanied by an increase in the level of effectiveness of treatment of bacterial infections. A decrease in the level of intra-bacterial concentration of c-di-GMP can be achieved by inhibiting the

synthesis processes due to: 1) suppression of diguanylate cyclase activity; 2) restriction on the availability of substrates required for the synthesis of c-di-GMP; 3) increased degradation of c-di-GMP molecule due to activation of phosphodiesterase activity. The treatment of infectious diseases, which are accompanied by the formation of biofilms, requires the medical induction of the dispersion of bacteria from biofilms and the use of targeted antibiotic drugs that cause the death of bacteria released from biofilms. The use of c-di-GMP analogues, which disrupt the functioning of native c-di-GMP, and the blocking of targeted receptors and other molecular structures can also lead to the dispersion of bacterial biofilm. Medicines that modulate the activity of c-di-GMP will increase the effectiveness of the antibacterial treatment of bacterial infections, which are accompanied by the formation of biofilms.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; c-di-GMP; antibiofilm therapy; review

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноску і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародно-

му науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabatur@i.ua,

або відповідального секретаря (Борисова Тамара Петрівна):
toma.inform@gmail.com,

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). **Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»).** ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ПЕДІАТРІЯ		
П02162	36 и 6 вопросов о температуре. Как помочь ребенку при повышении температуры тела: книга для мам и пап / Е.О. Комаровский. — 160 с.	51,00
П02226	Propaedeutics of children's diseases and nursing of the child / Т. Капитан. — 808 с.	760,00
П02035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия, гриф УМО. — 464 с.	209,00
П02208	Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста / Курек В.В.	621,00
П02227	Аномалии речевого развития ребенка / Визель Т.Г. — 48 с.	50,00
П02261	Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник / Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. — 340 с.	336,00
П02115	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 1 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 144 с.	64,00
П02116	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 2 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 248 с.	64,00
П02209	Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / Щербаков П.Л., Корсунский А.А., Исаков В.А.	161,00
П02048	Болезнь Крона у детей / Л.Н. Мазанкова.	64,00
П02242	Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей / Ю.П. Ткаченко, Г.О. Леженко и др. — 144 с.	70,00
П02138	Гигиена детей и подростков. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Кучма В.Р., Ямщикова Н.Л., Барсукова Н.К. и др. — 560 с.	378,00
П02137	Гигиена детей и подростков: учебник / Кучма В.Р. — 480 с.	351,00
П02254	Гипобаротерапия при аллергопатологии у детей / Воляник М. — 96 с.	86,00
П02194	Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М. Беляевой.	460,00
П02181	Детская неврология / Бадалян Л.О. — 608 с.	594,00
П02233	Детская оториноларингология: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) / Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. — 576 с.	558,00
П02247	Детская психиатрия: Учебник для мед. вузов IV ур. аккред. Утверждено МОН и МЗ / Кожина Г.М., Мишиев В.Д., Коростий В.И. и др. — 416 с.	168,00
П02200	Детская реабилитология: учебное пособие (3-е изд., перераб. и доп.) / Лильин Е.Т., Доскин В.А. — 640 с.	446,00

Докладніше про книги на нашому сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

П02140	Детские болезни / Лиссойер Т., Клэйден Г. — 592 с.	1013,00
П02129	Диагностика и лечение неотложных состояний у детей: Учебное пособие (2-е изд., доп.) / А.П. Волосовец, Н.В. Нагорная, С.П. Кривоустов и др. — 160 с.	60,00
П02217	Диспластический коксартроз у детей и подростков (клиника, патогенез, хирургическое лечение) / М.М. Камоско, А.Г. Баиндурашвили. — 200 с.	120,00
ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	80,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	80,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01210	Атлас клинической медицины. Внешние признаки болезней: руководство / Томилов А.Ф. — 176 с.	702,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01199	Боли в животе / Ивашкин В.Т. — 112 с.	238,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01064	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ / Т.Р. Харрисон. — 415 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00

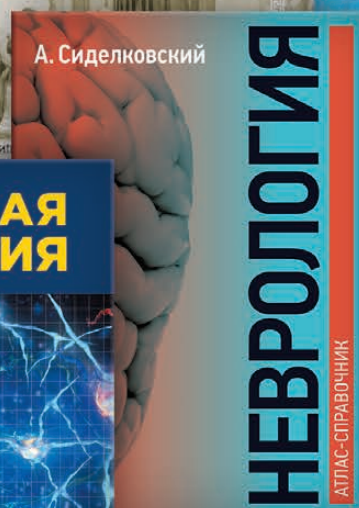
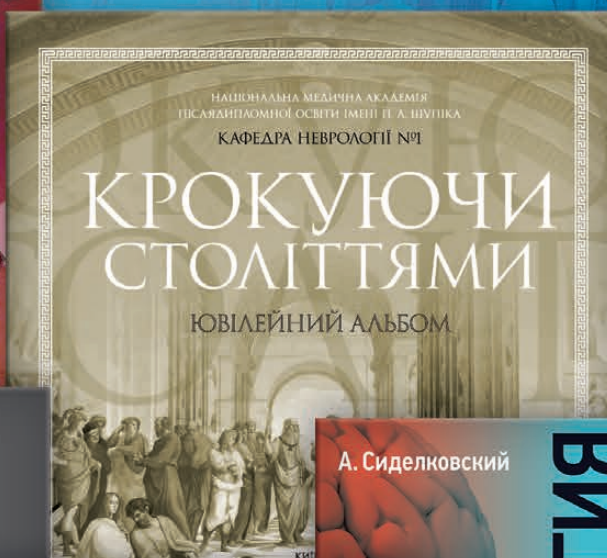
**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Феністил

краплі оральні -



антигістамінний
засіб з вираженим
протисвербіжним
ефектом

Застосовують
дітям з 1 місяця*



- ✓ Симптоматичне лікування алергічних захворювань різної етіології^{V1,2}
- ✓ Без додавання етилового спирту та цукру^Y
- ✓ Легкий седативний ефект забезпечує спокійний сон для дітей та немовлят, який не порушується свербіжем*

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

*Феністил краплі можна застосовувати дітям віком від 1 місяця до 1 року тільки після консультації з лікарем та у випадку наявності чітких показань для лікування антигістамінними засобами. Не можна перевищувати рекомендовану дозу.

^Y Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Феністил краплі оральні 0,1 мг/мл.

1. IPSOS, Skin Irritation Insights & Innovation, Consumer research in Spain, Germany & Russia, December 2015. 2. Dobmeyer T. Clinical Expert Report on Fenistil 1 mg coated tablets, Fenistil 1 mg/ml drops and Fenistil 0.1 mg/ml syrup. Novartis Consumer Health, 31 August 1999. ФЕНІСТИЛ, краплі оральні, 1 мг/мл, Р.П. МОЗ України № UA/9377/01/01 від 05.12.2018. Імпортёр та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com. Інформаційний матеріал № CHUKR/CHFENI/0002/17, дата виробництва: лютий 2020 р.