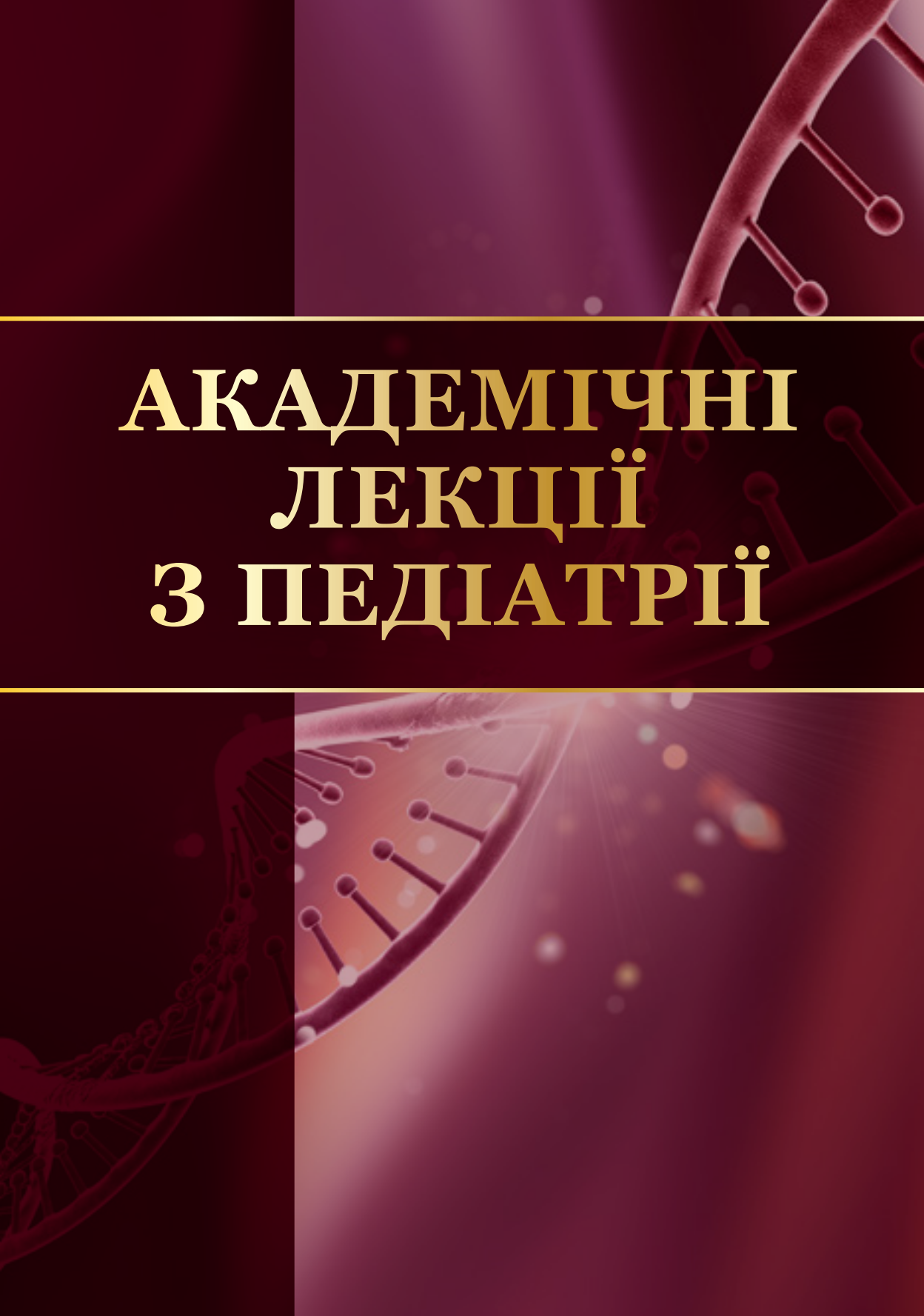


A stylized, glowing DNA double helix structure is visible in the background, rendered in shades of purple and pink. The helix curves across the frame, with its rungs represented by small spheres. The overall background is a deep, dark purple with a subtle gradient and some bokeh light effects.

АКАДЕМІЧНІ ЛЕКЦІЇ З ПЕДІАТРІЇ

*Пам'яті нашого Вчителя, видатного вченого, академіка НАН і
НАМН України, доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча
науки і техніки України, Лауреата Державної премії України
Олени Михайлівни Лук'янової присвячується*

«Немає на землі більшого щастя ніж здоров'я матері та дитини...»
О. М. Лук'янова

АКАДЕМІЧНІ ЛЕКЦІЇ З ПЕДІАТРІЇ

За редакцією Ю.Г. Антипкіна

Київ-2025

УДК 616 – 053.2 – 061.12 (042.4)
А 38

Редомендовано до друку Вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(протокол № 9 від 27.11.19), Асоціацією педіатрів України
Затверджено Президією Національної академії медичних наук України
(протокол № 3 від 9.12.19)

Рецензенти:

Волосовець Олександр Петрович — доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, зав. кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Бекетова Галина Володимирівна – доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, зав. кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика

А 38 Академічні лекції з педіатрії / за ред. Ю.Г. Антипкіна. — Київ: ТОВ «Кріейтів Медіа», 2025 — 480 с.

Метою видання є надання систематизованих основ наукових знань з деяких питань педіатрії, розкриття проблематики, стану і перспектив прогресу з концентрацією уваги на найбільш складних і вузлових питаннях медицини дитинства.

Над підготовкою першого академічного керівництва лекцій школи О. М. Лук'янової працювали провідні вчені ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», які мають великий клінічний та педагогічний досвід з підготовки студентів, лікарів-інтернів, педіатрів та сімейних лікарів. Видання призначено для педіатрів, студентів медичних ВНЗ, сімейних лікарів.

УДК 616 – 053.2 – 061.12 (042.4)

Шановні друзі!

Актуальними питаннями є надання сучасної та якісної інформації для лікарів-педіатрів та фахівців загальної практики з урахуванням державної політики щодо розвитку медичної галузі. Це обумовило необхідність створення провідними вченими нашого інституту спеціалізованого видання академічних лекцій з педіатрії науковців школи академіка О. М. Лук'янової, в якому висвітлені нагальні питання з тих напрямів педіатрії (неонатології, пульмонології, алергології, ревматології, гастроентерології), неврології та дитячої хірургії, які були притаманні цій школі.



Здобутки інституту з педіатричної науки та практики більш як за 90 років суттєві. З роками він став всесвітньо відомим науково-практичним закладом, який вирішує першочергові питання щодо забезпечення найціннішого, що є в державі — життя і здоров'я дітей та жінок. Унікальна структура інституту як комплексного багатoproфільного закладу і досі не має аналогів в інших країнах. Його різнопланова медична допомога населенню України вже десятки років здійснюється завдяки спеціалізованим підрозділам, які забезпечують збереження здоров'я дітей з таких проблем, як перинатологія, хірургічна корекція вроджених вад розвитку, надання високоспеціалізованої та високотехнічної допомоги дітям з хронічною соматичною патологією. Вагомі наукові розробки інституту, висока їх результативність та значущість для практики забезпечуються науковим потенціалом, плеядою відомих вчених та кількістю наукових шкіл, які плідно працюють у ньому, широким співробітництвом з установами Національної академії наук та Національної академії медичних наук України, а також з провідними вченими багатьох країн світу.

Лекція (від лат. *lectio* — «читання») є однією з основних форм організації навчального процесу з систематичним проблемним викладенням навчального матеріалу з окремих питань. Історія лекції пов'язана з епохою середньовіччя, коли за соціально-економічних умов того часу необхідно було залучати до навчання не тільки представників знаті, а й широкі верстви населення. А джерел інформації (на той час вони

обмежувалися, в основному, книгою) було замало. Тому вчитель, який мав більш широкий доступ до літератури, систематизував інформацію у вигляді написаних текстів і на заняттях зачитував цей матеріал студентам. Це був своєрідний спосіб колективного поширення і засвоєння інформації. Слухачі конспектували лекції та так опановували матеріал. В кінці XIX — на початку XX століття лекція як провідний метод навчання зайняла важливе місце в системі навчально-виховної роботи у вищих навчальних закладах світу.

Ми пишаємось школами видатних вітчизняних педіатрів, яких, на жаль, вже нема серед нас: Троїцького І. В., Матвєєва О. П., Скловського Є. Л., Пономарьова М. Д., Хохол О. М., Хвуй А. М., Сидельникова В. М., Чеботарьової В. Д., Отт В. Д., Ткаченко С. К., Рєзника Б. Я., Черкасова О. В., Руднева І. М., Белоусова В. О., Гудзенко П. М., Мощича П. С., Приходько В. С., Ігнатова С. І., Балабан В. Г., Острополець С. С., Гершман Р. Н., Тараховського М. Л., Коржинського Ю. С., Мотус Н. Я., Волосянко Р. П., Андрущук А. А., Ласиці О. І. та багатьох ін.

Сьогодні, незважаючи на наявність інших інформаційних джерел, лекції залишаються однією з найважливіших форм оволодіння знаннями і складають основу теоретичної підготовки. Будучи головною ланкою дидактичного циклу навчання, лекція виконує наукові, виховні та світоглядні функції, а іноді основного джерела інформації. Зміст лекції та процес читання містять в собі значні виховні можливості з точки зору розвитку інтелекту, формування морально-духовних якостей, культури спілкування, становлення професійної культури майбутніх фахівців.

Головною метою нашого видання ми вважаємо надання систематизованих основ наукових знань з окремих питань педіатрії, розкриття проблематики, стану і перспектив прогресу з концентрацією уваги на найбільш складних і вузлових питаннях медицини дитинства.

Над підготовкою цього першого академічного керівництва лекцій школи О. М. Лук'янової працювали провідні вчені нашого інституту, які мають великий клінічний та педагогічний досвід з підготовки студентів, лікарів-інтернів, педіатрів та сімейних лікарів.

Авторами, які є провідними фахівцями з дитячих хвороб та працюють над педіатричними проблемами протягом багатьох років, акумульовано великий обсяг сучасної наукової інформації з урахуванням

новітніх досягнень та відображено не тільки передові світові досягнення, а й великий власний практичний досвід та наукові здобутки.

Будемо вдячні за відгуки, зауваження та побажання, які обов'язково врахуємо в нашій подальшій роботі.

Я сподіваюсь, що публікація цієї книги спонукає вчених інших наукових педіатричних шкіл підтримати такий почин вшанування своїх вчителів шляхом видання лекційних матеріалів з різних напрямів медицини дитинства, які не знайшли відображення в цьому виданні.

З повагою,

*Директор інституту
академік НАМН України*



Ю.Г. Антипкін

Зміст

Аутоімунний гепатит у дітей. <i>В. С. Березенко</i>	10
Алергічні ураження шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку. <i>О. Г. Шадрін</i>	24
Бронхіальна астма у дітей. <i>Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець</i>	38
Бронхолегенева дисплазія. <i>Л. І. Нікуліна</i>	62
Виразковий коліт у дітей. <i>М. Ф. Денисова</i>	71
Гострі респіраторні захворювання у дітей. <i>Р. В. Марушко</i>	114
Клінічні прояви D-гіповітамінозу та профілактично- лікувальне застосування вітаміну D у дітей. <i>Ю. Г. Антипкін, Л. В. Квашина, Л. І. Омельченко</i>	134
Неонатальні жовтяниці. <i>Т. К. Знаменська</i>	158
Орфанні захворювання нервової системи у дітей. <i>Л. Г. Кирилова</i>	187
Основи парентерального харчування у педіатрії. <i>Л. Ф. Слепова</i>	208
Основні принципи раціонального використання лікарських засобів у педіатричній практиці. <i>А. Г. Ципкун</i>	215
Пелюшковий дерматит: профілактика та лікування. <i>О. М. Муквіч</i>	220
Позалікарняні пневмонії у дітей. <i>Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин</i>	228
Природжена діафрагмальна грижа — виклик сучасності. <i>О. К. Слепов</i>	260
Респіраторний дистрес-синдром (РДС). <i>Т. К. Знаменська</i>	279

Sudocrem®
Судокрем

Піклування про шкіру без проблем



допомагає
при лікуванні
незначних термічних
опіків та екземи



заспокоює
подразнення та
допомагає при лікуванні
пелюшкового дерматиту

teva

Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних працівників. Інформація про лікарський засіб Судокрем® (РП МОЗ України № UA/4451/01/01 від 24.06.2016 р.). Наказ МОЗ № 2116 від 13.12.2023. Крем для зовнішнього застосування. Дерматологічний засіб. Препарат з пом'якшуючою та захисною дією. Побічні реакції. Рідко можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, гіперемію, висипи, зміни у місці нанесення крему; допоміжні речовини, що входять до складу лікарського засобу, можуть спричинити подразнення шкіри та місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит). КОНТАКТИ: ТОВ «ТеваУкраїна», 02152, м. Київ, просп. П. Тичини, 1-В, поверх 9; 0-800-502-284. SUD-UA-00215, термін дії до 28.04.2027

Системний червоний вовчак. О.М. Муквіч	295
Специфічна профілактика керованих інфекційних захворювань (вакцинація) — надійний заслін епідемій. Ю.Г. Антипкін, Л. В. Квашина	336
Сучасний погляд на розлади аутистичного спектру у дітей з позиції невролога. Л. Г. Кирилова	347
Сучасні підходи до ентерального харчування недоношених немовлят до виписки зі стаціонару. О. В. Воробйова	364
Функціональний абдомінальний біль у педіатрії. О. Г. Шадрін	392
Хвороба Крона у дітей. М. Ф. Денисова	412
Ювенільний ідіопатичний артрит. Л. І. Омельченко	442

ЕРІУС®

ЕРІУС® НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



1 ПРИЙОМ
НА ДОБУ



ПОЧИНАЄ
ДІЯТИ ЗА
30 ХВ



НЕ ВПЛИВАЄ
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ¹

**ЕРІУС® - ЄДИНИЙ ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ В УКРАЇНІ ОРИГІНАЛЬНИЙ
АНТИГІСТАМІННИЙ ПРЕПАРАТ У ФОРМІ СИРОПУ, ДОЗВОЛЕНИЙ
ДІТЯМ ВІД 6 МІСЯЦІВ *2**



ДЛЯ
ДІТЕЙ



1. Agrawal, Devendra. (2001). Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert opinion on investigational drug. 10.547-60.10.1517/13543784.10.3.547. 2. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drz.com.ua/>.

*Еріус® сироп дозволений до застосування у немовлят з 6 місяців при ідіопатичній кропив'янці та з 12 місяців при алергічному риніті. Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. РП No UA/5827/02/01 від 29.11.2017. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією, що додається до лікарського засобу. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. СН-20230823-49

АУТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ У ДІТЕЙ

В. С. Березенко

Визначення

Аутоімунний гепатит (АГ) — рідкісне, прогресуюче захворювання печінки, невідомої етіології, що розвивається в осіб, які втратили імунологічну толерантність до антигенів печінки, на тлі генетично детермінованої схильності, в основі якої лежить зчепленість із певними антигенами головного комплексу гістосумісності людини (HLA) — алелями 1-B8-DR3, DR4, DR7, DR17.

Захворювання зустрічається переважно в осіб жіночої статі, характеризується гіпергаммаглобулінемією, наявністю циркулюючих автоантитіл, інтерфейс-гепатитом при гістологічному дослідженні і гарною відповіддю на імуносупресивне лікування.

Епідеміологія

АГ — доволі рідкісне та надзвичайно гетерогенне захворювання, яке розвивається в усіх вікових та етнічних групах з різною частотою, проте найчастіше у пубертатному віці. Захворювання реєструється з частотою від 2 до 17 на 100 000 дітей. В Європі поширеність цієї хвороби складає 16–18 випадків на 100 000 жителів. В Північній Америці та на Кавказі — від 50 до 200 випадків на 100 000 населення, в Канаді — 0,23 на 100 000 дітей. Серед корінних жителів Аляски АГ реєструється з частотою 42,9 випадки на 100 000 населення, в Новій Зеландії — 24,5 випадки на 100 000. У 30–40% хворих АГ дебютує до 20-річного віку. У дітей середній вік початку захворювання — 10–14 років, однак аутоімунний гепатит може розвиватись і на першому році життя. Варто зазначити, що 80% хворих на АГ — це жінки, а співвідношенні статей 4:1 (49–96%). В Україні немає достовірних статистичних та епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності на АГ як серед дитячого, так і дорослого населення.

Патогенез

АГ є багатofакторним захворюванням, у розвитку якого відіграють роль екологічні, генетичні та імунологічні чинники. Серед тригерних факторів, що беруть участь в розвитку АГ, виділяють інфікування вірусами

гепатитів А, В, С і D, вірусом Епштейна-Барр, вітряної віспи; індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту; індукування імунного ураження метаболітами лікарських препаратів у генетично схильного пацієнта. Ці тригери запускають аутоімунний процес, спрямований на печінкові антигени.

Патогенетичні ланки розвитку захворювання передбачають взаємодію факторів зовнішнього середовища з порушенням механізмів імунної толерантності на тлі генетичної схильності. Сукупність цих факторів індукує Т-клітинні імунні реакції проти антигенів гепатоцитів, що приводить до розвитку некрозапальних та фіброзних змін у паренхімі печінки. Здатність запускати і керувати пошкодженням печінки мають CD4+ Т-лімфоцити, які розпізнають аутоімунні пептиди на поверхні печінкових клітин. Автоантигени клітин печінки взаємодіють із антигенпрезентуючими клітинами або безпосередньо із гепатоцитами разом із молекулами HLA II класу на поверхні клітини і презентують їх CD4+ Т-хелперним (Th0) клітинам. Th0-клітини активуються і диференціюються у функціональні фенотипи (Th1 і Th2) залежно від природи антигену і цитокінів. У подальшому каскад імунних реакцій визначається цитокінами, які продукуються Th1 і/або Th2-клітинами. Для ініціації імунної відповіді пептид повинен знаходитись у комплексі із молекулою HLA II класу Th1-клітини, які секретують переважно IL-2 і інтерферон-гамма (IFN- γ). Ці цитокіни активують макрофаги, збільшують експресію молекул HLA I класу і індукують експресію молекул HLA II класу на гепатоцитах. При недостатній імунній реакції CD8+ Т-супресорних лімфоцитів (Tc) активованими хелперними лімфоцитами, вивільняються і виробляються різноманітні цитокіни (IL-2, TNF- α , IFN- γ). При цьому включаються наступні механізми, які ведуть до пошкодження гепатоцита: стимуляція цитотоксичних Т-лімфоцитів; активація макрофагів за допомогою IFN- γ ; продукція автоантитіл В-лімфоцитами або плазматичними клітинами.

Початковою ланкою фіброгенезу при АГ є загибель гепатоцитів шляхом апоптозу, некрозу чи апонекрозу. Загибель гепатоцитів індукує активацію клітин Купфера (Kupffer cells — KCs) та зірчасті клітини печінки (hepatic stellate cells — HSCs). Клітини Купфера продукують різноманітні прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин (tumor necrosis factor — TNF- α), інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-8, які, в свою чергу, активують зірчасті клітини печінки. Запальний процес у печінці, який призводить до активації зірчастих клітин із зміною їх фенотипу; оксидативний стрес; дія протеаз, які активують макрофаги печінки і ендотелій синусоїдів, які починають синтезувати біологічно активні речовини — прозапальні

цитокіни (IL-1, IL-4, IL-6), оксид азоту (NO), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів і трансформуючий фактор росту (TGF β 1) та інші фактори стимулюють синтез колагену. Активовані зірчасті клітини трансформуються у міофібробласти, які продукують величезну кількість компонентів екстрацелюлярного матриксу, зокрема колаген (тип I) та фібрoneктин. Внаслідок цього збільшується кількість клітин екстрацелюлярного матриксу, що включає кілька типів колагену I, III, IV типів, ламініну, фібрoneктину, глікозоміогліканів, протеогліканів, еластину з гістологічною перебудовою та відкладанням матриксу переважно в перевенулярних зонах ацинусів в субендотеліальному просторі Діссе, зміною структури екстрацелюлярного матриксу, що призводить до утворення сполучнотканинної мембрани у стінці венoзних капілярів. Процеси фіброгенезу і прогресування захворювання асоціюються із запальними процесами в паренхімі печінки, а нездатність імунної системи повністю контролювати запалення протягом 12 місяців пов'язана з прогресуванням до цирозу в 54% випадків і смертю чи необхідністю проведення трансплантації печінки.

Особливості перебігу аутоімунного гепатиту

Без лікування АГ часто прогресує до цирозу печінки, печінкової недостатності та смерті. На відміну від дорослих, майже у 50% дітей АГ діагностується на стадії цирозу та має більш агресивний перебіг, що вимагає швидкого призначення лікування.

Спектр клінічних проявів АГ є варіабельним, та неспецифічним (табл. 1). Хвороба може перебігати у вигляді гострого, хронічного гепатиту, а також діагностуватись на стадії цирозу печінки. Гострий початок захворювання може мати два різних прояви:

- загострення недіагностованого або неправильно діагностованого АГ;
- справжній гострий АГ без хронічних гістологічних змін.

Своєчасна діагностика гострого аутоімунного гепатиту або фульмінантної печінкової недостатності дуже важлива, оскільки затримка в постановці діагнозу і несвоєчасне лікування призводить до несприятливого прогнозу, в той час як використання імуносупресивних препаратів і стероїдів може запобігти трансплантації печінки. Набагато рідше, в 3–6% випадків, АГ дебютує як фульмінантний аутоімунний гепатит із розвитком печінкової недостатності. Безсимптомний перебіг захворювання буває у 25–34% хворих. Серонегативний варіант, при якому можливий початок із гострої печінкової недостатності, зустрічається в 19–22%. Найчастіше клінічно захворювання (у 2/3 пацієнтів) характеризуються стер-

тим початком або без яких-небудь симптомів, або наявністю одного або декількох із наступних неспецифічних проявів: втома, загальна слабкість, біль у правому верхньому квадранті живота, сонливість, відсутність апетиту, нудота, висипання, жовтушність склер та шкіри, артралгії. Пацієнти можуть відзначати перелічені симптоми протягом кількох років. Саме безсимптомний перебіг захворювання є причиною встановлення діагнозу на стадії цирозу печінки.

Таблиця 1

Варіанти клінічного перебігу аутоімунного гепатиту

Фенотипи аутоімунного гепатиту	Клінічні прояви
Гострий гепатит	Зустрічається в 25–75%. Може нагадувати гострий вірусний, медикаментозний, токсичний гепатит. Добре піддається стандартному лікуванню
Фульмінантний гепатит	Зустрічається в 3–6%. Класичні прояви можуть бути відсутні. Центролобулярний некроз у 86%. Лімфоплазмочитарна інфільтрація і «Interface Hepatitis» в 50–90%. Нестійка реакція на кортикостероїди, можливий розвиток ускладнень (сепсис)
Безсимптомний	Зустрічається у 25–34%. Симптоми розвиваються у 26–70% пацієнтів в межах від 2 до 120 місяців (середній інтервал — 32 місяці). Гістологічно проявляється помірним і важким «Interface Hepatitis» (87–93%), перипортальним фіброзом (41%). Низька частота позитивного результату без лікування (12% проти 63%). 10-літнє виживання за відсутності лікування (67% проти 98%)
Серонегативний	Зустрічається у 19–22%. Можливий початок із гострої печінкової недостатності. Anti-SLA позитивний у 9–31%. Дає добру відповідь на ГК в 67–87%. Необхідно виключати целиакію
З атиповою гістологічною картиною	Центролобулярний некроз у 29%. Ушкодження жовчних ходів

Діагностика аутоімунного гепатиту

Діагноз АГ у дітей, як і дорослих, базується на поєднанні клінічних, біохімічних, імунологічних та гістологічних особливостей хвороби та виключенні інших відомих причин захворювань печінки, які можуть мати подібні з АГ серологічні та гістологічні особливостями (наприклад, гепатит В, С і Е, хвороба Вільсона, неалкогольний стеатогепатит та медикаментозне ураження печінки, викликане лікарськими захворюваннями печінки). Для підтвердження діагнозу та оцінки тяжкості ураження

печінки необхідно проведення пункційної біопсії, оптимально до призначення патогенетичного лікування.

У 2008 р. Міжнародною групою з вивчення АГ (IAIHG) була переглянута і валідизована для дитячого населення бальна система оцінки АГ, яка включає 4 категорії: наявність автоантитіл в нижчих діагностичних титрах вище, ніж у дорослих, підвищення рівня IgG, гістологічні критерії аутоімунного гепатиту, а також відсутність вірусного гепатиту.

«Золотим стандартом» діагностики АГ є морфологічне дослідження біоптату печінки. Гістологічне дослідження біоптату печінки з використанням стандартних барвників дозволяє оцінити характер та стадію фіброзу, а також виразність некрозапальних змін та встановити діагноз, оцінити стадію захворювання та гістологічну активність запального процесу

До гістологічних характеристик АГ відносять:

а) Інтерфейс-гепатит — характеризується портальною і/або перипортальною лімфоцитарною або лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією в портальній і перипортальній зонах, супроводжується набряком гепатоцитів і/або наявністю пікнотичного некрозу, із ступінчастими і мостовидними некрозами. Спостерігається у 84–98% випадків та має більш виразний характер у період розгорнутої клінічної картини АГ. Близько 33% хворих на АГ мають невелику кількість або у них зовсім відсутні плазматичні клітини в портальному тракті, і тому відсутність інфільтрації плазматичними клітинами не може виключити АГ (рис. 1).

б) «Емперіополез» — є ознакою міжклітинної взаємодії, яка виникає внаслідок клітинної імунної агресії щодо гепатоцитів, при яких некроз набуває поступового характеру і розвивається серед дрібних груп гепатоцитів перипортально відмежованих пластинкою. Емперіополез, що характеризує АГ, виявляється у 2/3 випадків.

в) Гепатоцелюлярні розетки свідчать про регенерацію клітин печінки. У дітей під час гістологічного дослідження наявність розеток є найважливішим

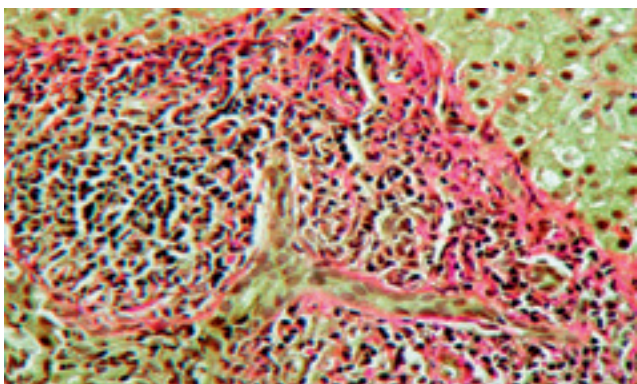


Рис. 1. Біоптат печінки дитини 10 років на момент проведення пункційної біопсії печінки до лікування. Виразна розповсюджена лімфо-плазмоцитарна інфільтрація порто-портальних трактів та септ. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Мікрофотографія. Збільшення: 10 × 40

гістологічним критерієм АГ (рис. 2).

Імуногістохімічне дослідження із використанням імуногістохімічного маркера плазмочитів CD138 Ab-2 (Clone MI15) як імунологічного маркера плазматичних клітин. Його експресія є достовірною ознакою аутоімунного гепатиту.

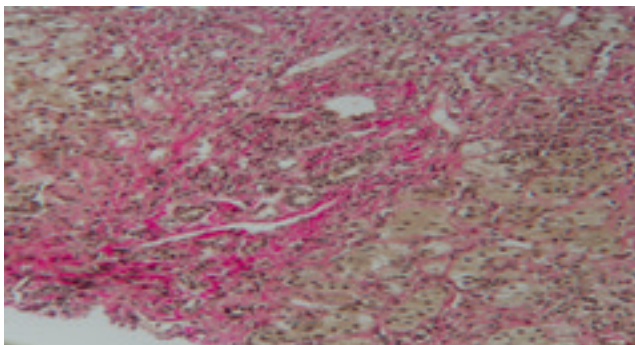


Рис. 2. Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація портального тракту та перипортальної зони у дитини 10 років до лікування. Розеткоутворення. Мікрофотографія. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Збільшення: 10 × 40

Гістологічне дослідження є також стандартним критерієм для встановлення стадії фіброзу АГ та діагностики «оверлап» синдрому (неалкогольний стеатогепатит, склерозуючий халангіт та ін.) У дітей з дебютом АГ у вигляді фульмінантного гепатиту, гістологічно визначається масивний некроз центроlobулярної зони як і при фульмінантному гепатиті іншої етіології.

За наявності коагулопатії у пацієнта проведення пункційної біопсії з меншим ризиком можливе лише трансюгулярним шляхом.

За наявності коагулопатії у пацієнта проведення пункційної біопсії з меншим ризиком можливе лише трансюгулярним шляхом.

Ключем для встановлення діагнозу АГ є визначення в сироватці крові специфічних антитіл, обов'язково в комбінації з іншими ознаками АГ. Ізольоване підвищення антитіл не може слугувати критерієм для встановлення діагнозу АГ.

За характером антитіл за рекомендацією ESPGHAN (2018) виділяють 2 типи АГ у дітей:

I — характеризується наявністю в сироватці крові антинуклеарних антитіл (ANA) та антитіл до гладеньких м'язів (SMA).

II — діагностується за наявності в сироватці крові антитіл до мікросом печінки та нирок 1 типу (anti LKM1) та/або антитіл до печінкового цитозольного антигену 1 типу (anti LC1).

Вкрай рідко можлива одночасна наявність у крові дитини з АГ двох типів антитіл. Антитіла вважаються позитивними, якщо визначаються у наступних титрах: $\geq 1:20$ для ANA та SMA чи $\geq 1:10$ для anti-LKM1.

При фульмінантному перебігу АГ антитіла можуть не визначатись і з'являються пізніше. Інші антитіла на практиці визначаються рідше. Для діагностики хворих важливо також визначати антитіла до розчинного печінкового антигену (anti SLA) та антиперинуклеарні цитоплазматичні антитіла (p-ANCA). SLA є маркерами тяжкого АГ з несприятливим перебі-

гом і швидким формуванням цирозу печінки. При АГ-1 типу доволі часто можуть виявлятися р-ANCA, які не діагностуються у пацієнтів з АГ 2 типу.

Окремо виділяють серонегативний АГ, при якому у 67–88% можуть визначатись антитіла до асіалоглікопротеїнових рецепторів (anti-ASGPR). Цей варіант АГ дає гарну відповідь на імуносупресивну терапію та іноді асоціюється з розвитком апластичної анемії

Характерним для АГ обох типів є підвищення в сироватці крові концентрації IgG. Однак варто зазначити, що нормальні показники IgG не є критерієм виключення АГ. Так у 15% хворих з АГ 1 типу та у 25% з АГ 2 типу концентрація IgG в сироватці крові в межах норми. Ізольований дефіцит IgA є характерним для значної частини хворих дітей з АГ 2 типу.

Клінічні симптоми АГ у дітей

Варто зазначити, що на відміну від дорослих, АГ у дітей має більш агресивний перебіг. Найбільш поширений (80%) — АГ 1 типу, який характеризується наявністю в крові антинуклеарних антитіл (ANA — у 80% випадків) або антитіл до гладкої мускулатури (SMA — у 63% хворих), а також антитіл до розчинного печінкового антигену (анти-SLA/P) та асоційований з HLA DR3, DR4 і DR1. Цей тип АГ зустрічається переважно в підлітковому віці та має варіабельну клінічну та гістологічну картину, добре піддається лікуванню кортикостероїдами, у 20% хворих зберігається стійка ремісія після відміни імуносупресивного лікування. У 15–34% випадків зустрічається асоціація з іншими аутоіммунними захворюваннями, серед яких аутоіммунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, целиакія, виразковий коліт і інші. Цироз печінки протягом 3 років формується у 40% нелікованих хворих з цим типом гепатиту.

АГ 2 типу діагностується 14–38% хворих дітей переважно в більш ранньому дитячому віці, в тому числі у немовлят, та характеризується наявністю антитіл до мікросом печінки і нирок 1 типу (anti-LKM-1–14–38%) або до печінкових цитозольних антитіл 1 типу (anti-LC1–24–32%), а також антитіл до мікросомів печінки та нирок 3 типу (anti-LKM-3), асоціюється із HLA DR3 і DR7. Клінічно і гістологічно цей тип гепатиту характеризується тяжким і прогресуючим перебігом, високою частотою імуноопосередкованих захворювань, нерідко гострим дебютом і швидким прогресуванням. Цей тип гепатиту погано піддається лікуванню, дає часті рецидиви і вимагає довготривалої підтримуючої терапії. Цироз печінки протягом 3 років без лікування формується у 82% хворих.

Найчастішими скаргами хворих з проявами гострого АГ є: раптове підвищення температури, носові кровотечі, жовтяниця, артралгії, що

мігрують, важкість у правому підребер'ї, іноді макулопапулярний шкірний висип, гепатомегалія, можлива спленомегалія. До позапечінкових проявів відносять: шкірні васкуліти, поліартрити, артралгії, міалгії, фіброзуючий альвеоліт, гемолітичну анемію.

Клінічні прояви презентації АГ включають:

1. Гострий гепатит з характерними симптомами — нездужання, нудота, блювота, біль у животі з наступним розвитком жовтяниці, знебарвлений стілець і темна сеча. Зустрічається у половини пацієнтів з АГ обох типів.
2. Фульмінантний гепатит з печінковою енцефалопатією 2–4 стадії розвивається від 2 тижнів до 2 місяців від перших симптомів гепатиту. Має місце переважно у дітей з АГ 2 типу.
3. Прогресуючий малосимптомний перебіг — характеризується неспецифічними симптомами (прогресуюча слабкість, аменорея, головний біль, зниження апетиту, діарея, схуднення). Ці прояви спостерігаються від 6 міс. до кількох років до встановлення діагнозу. Такий варіант перебігу може бути у 40% хворих з АГ 1 типу та з меншою частотою зустрічається у дітей з 2 типом АГ.
4. Ускладнення цирозу печінки (кровотеча з варикозно розширених вен ставоходу, асцит, спленомегалія) без будь яких попередніх ознак гепатиту. Такий початок захворювання зустрічається у 10% дітей з АГ.
5. Випадкове визначення підвищеного рівня трансаміназ без будь яких клінічних симптомів. Частота поширеності такої презентації АГ у дітей, за даними літератури, невідома.

Необхідно пам'ятати, що у дітей з клінічними проявами гострого гепатиту, у яких виключено вірусну природу захворювання, необхідно виключити АГ. За даними літератури та власними спостереженнями, у 30–40% дітей з АГ у родині є аутоімунні захворювання. У п'ятій частині хворих дітей АГ супроводжується іншими аутоімунними захворюваннями (тиреїдит, запальні захворювання кишечника, гемолітична анемія, вітіліго, целіакія, діабет 1 типу, гломерулонефрит та ін.)

Диференціальна діагностика АГ найчастіше проводиться з:

- хронічними вірусними гепатитами: В, С, D. Основним діагностичним критерієм яких є визначення в сироватці крові маркерів вірусних гепатитів: ДНК-HBV, РНК-HDV, РНК-HCV;
- хворобою Вільсона, яка характеризується зниженням рівня церулоплазміну та міді в сироватці крові з паралельним їх підвищенням у тканині печінки, а також підвищення концентрації міді в добовій сечі. Наявність неврологічної симптоматики, кілець Кайзе-

ра-Флейшнера на рогівці ока у хворих дозволяє підтвердити цей діагноз;

- первинним біліарним холангітом, діагноз якого допомагає встановити наявність в сироварці крові антимітохондріальних антитіл (АМА), підвищення ЛФ у крові, морфологічне дослідження біоптату печінки та неефективність імуносупресивної терапії;
- аутоімунним склерозуючим холангітом (АСХ), який часто поєднується із виразковим колітом, підвищенням лужної фосфатази, має характерну картину при проведенні ретроградній холангіографії та гістологічні відмінності.

Лікування

Лікування АГ є патогенетичним і його необхідно розпочинати одразу після встановлення діагнозу, щоб запобігти прогресуванню захворювання та розвитку ускладнень.

Метою лікування є зниження або повна ліквідація запалення печінки, досягнення ремісії, покращення симптомів захворювання та кінцево — подовження життя хворої дитини.

За виключенням фюльмінантного АГ з печінковою енцефалопатією, ці хворі гарно відповідають на імносупресивне лікування незалежно від ступеня ураження печінки. Таке лікування дозволяє досягти ремісії майже у 90% дітей з АГ.

Стандартне лікування АГ передбачає призначення преднізолону (або преднізону) в дозі 2 мг/кг у вигляді монотерапії або в комбінації з азатіоприном. Підходи до терміну призначення азатіоприну в різних країнах відрізняються. Практикують одночасне призначення або додавання азатіоприну у випадку, коли не вдається досягти зниження рівня трансаміназ на дозу преднізолону 0,5 мг/кг/добу (табл. 2).

Таблиця 2

Стандартна імносупресивна терапія АГ у дітей

Індукція ремісії		Підтримуюча терапія	
Преднізолон	Азатіоприн	Преднізолон	Азатіоприн
2мг/кг/добу (до 60 мг/д) із зниженням дози щотижня паралельно із зниженням рівня трансаміназ до мінімально підтримуючої дози — 2,5–5мг/добу	1–2 мг/кг/добу, якщо дозволяють показники трансаміназ. Переважно через 2 тижні від початку лікування преднізолоном	0,1–0,2 мг/кг/добу або 5мг/добу	1–2 мг/кг/добу

Визначення активності в сироватці крові ферменту тіопурін метилтрансферази (ТРМТ) варто запропонувати батькам для прогнозування можливої гепатотоксичності при призначенні азатіоприну.

Альтернативне лікування може бути запропоновано хворому з АГ у випадку, якщо виникли серйозні побічні ефекти при формуванні рефрактерності до призначеної терапії або при непереносимості стандартного лікування. Ці пацієнти відносяться до групи «складних» і потребують іншої терапії.

Сьогодні для альтернативного лікування АГ у дітей використовують: будесонід, мофетіл мікофенолат, такролімус, циклоспорин, рітуксимаб, інфліксимаб, урсодезоксихолеву кислоту. Використання будесоніду для досягнення ремісії не можливе у пацієнтів з цирозом печінки через велику кількість побічних ефектів. Циклоспорин призначається у дозі 4 мг/кг/добу. За необхідності дозу підвищують на 2–3 мг/кг/день до досягнення терапевтичної концентрації в крові 250 ± 50 нг/мл. Клінічний ефект очікується через 1 міс. від початку лікування. Досвід використання такролімусу значно менший. Самостійно для досягнення ремісії у дітей з АГ цей препарат не використовується.

Лікування рефрактерних випадків передбачає використання мофетіл мікофенолату в комбінації з преднізолоном у дозі 20 мг/кг двічі на добу. Цей препарат розглядається як перша лінія у випадку рефрактерності до стандартної терапії.

Досвід використання біологічної терапії моноклональних антитіл до В-лімфоцитів (рітуксимаб) та до TNF-а у дітей з рефрактерним до лікування АГ є поодиноким. Використання цих препаратів потребує ретельного обстеження для виключення супутніх інфекцій, а лікування має проводитись спеціалістами з досвідом їх застосування (рис. 3).

Сучасні рекомендації передбачають лікування АГ у дітей протягом 2–3 років, а питання відміни терапії може розглядатись лише при збереженні протягом не менше ніж одного року клініко-лабораторних ознак повної ремісії, що наведені нижче. В протилежному випадку у 80–90% хворих розвивається рецидив. Підтримуюча терапія азатіоприном повинна проводитись протягом 2–4 років, хоча рецидиви АГ можуть спостерігатись у більш пізні терміни (через 5 років і більше). Проведення повторної біопсії є бажаним при прийнятті рішення про припинення лікування. Відсутність рецидиву після припинення лікування більш характерно для дітей з 1 типом АГ. Для дітей з 1 типом припинення підтримуючою імуносупресивної терапії зазвичай закінчується загостренням АГ.

Критерії ремісії АГ у дітей включають:

- нормалізацію показників трансаміназ та рівня IgG;
- відсутність або дуже низький рівень титру специфічних автоантитіл у сироватці крові;
- відсутність запалення за результатами гістологічного дослідження печінки.

Треба зазначити, що гістологічна ремісія значно відстає від біохімічної. На 90% клінічна/біохімічна/імунологічна ремісія не збігаються з гістологічною. Дані літератури та власний досвід свідчить, що гістологічні прояви активного запалення у печінці зберігаються у більшості дітей з АГ в середньому протягом 4 років після ефективного лікування.

Оскільки для визначення ремісії не завжди вдається провести повторну біопсію печінки, то ремісію встановлюють, якщо показники трансаміназ та IgG нормальні ANA та SMA негативні, або їх титр низький ($< 1:20$), anti-LC1 та anti-LKM1 не визначаються або їх титр $< 1:10$.

Рецидив характеризується підвищенням рівня сироваткових трансаміназ після ремісії. Рецидив упродовж

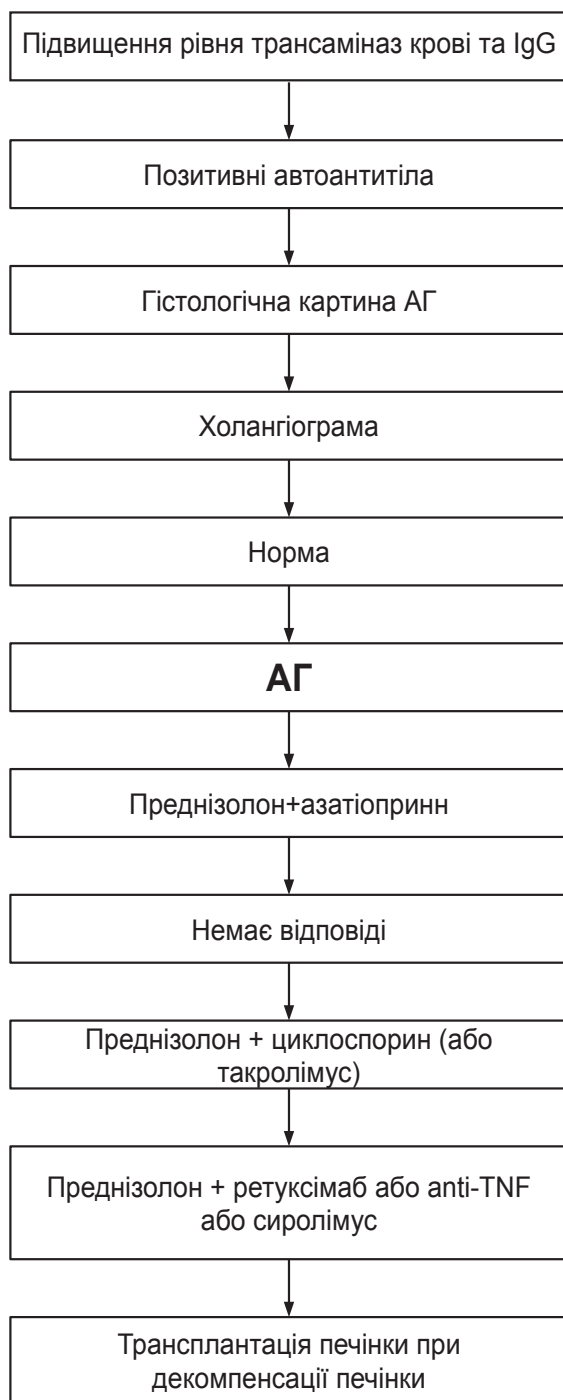


Рис. 3. Алгоритм діагностики та лікування АГ у дітей

лікування буває більше ніж у третини дітей з АГ і потребує корекції лікування, як правило, підвищення дози кортикостероїдів. Важливу роль у виникненні рецидиву відіграє недотримання пацієнтом або його батьками дозового режиму імуносупресивної терапії, що особливо часто трапляється у підлітків. Підвищений ризик рецидиву на тлі лікування мають і хворі, які отримують альтернуючий курс лікування кортикостероїдами. Дані літератури свідчать, що пульс-терапія високими дозами кортикостероїдів під час рецидиву не є ефективною і підвищує ризик побічних негативних явищ.

Прогноз

АГ без лікування має поганий прогноз, так 5-річне виживання у таких хворих складає 50%, 10-річне — 10%. Водночас своєчасне використання сучасних схем імуносупресії дозволяє контролювати перебіг захворювання. Пацієнтів із печінковою недостатністю і відсутністю ефекту у вигляді зниження рівня білірубіну та індексу MELD на тлі лікування слід своєчасно направляти в центри трансплантації, оскільки без трансплантації печінки захворювання характеризується високою летальністю. Прогноз після трансплантації печінки сприятливий, так 5-річне виживання складає більше 90%. Водночас посттрансплантаційна імуносупресія, в першу чергу ГКС, дозволяє не тільки попередити відторгнення, а й лікувати можливий рецидив.

Список використаних джерел

1. Verma S, Torbenson M, Thuluvath P J. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2007; 46:1828–1835.
2. Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani, Ulrich Baumann, Piotr Czubkowski, Dominique Debray, Antal Dezsofi, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN*. 2018;66(2). doi: 1097/MPG.0000000000001801
3. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2402–2407
4. Ngu J H, Bechly K, Chapman B A, Burt M J, Barclay M L, Gearry R B, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1681–1686
5. Diego Vergani and Giordina Mieli-Vergani. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic Criteria and Serological Testing. *Clinical Liver Disease* — February. 2014;3(2):38–41. doi: 10.1002/cld.321
6. Giordina Mieli-Vergani/Autoimmune Hepatitis in Childhood. *Clinical Liver Disease*—January. 2014;1. doi.org/10.1002/cld.296

7. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver *Journal of Hepatology*. 2015;63:971–1004.
8. Michael P. Albert J. Czaja, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2010; Vol.51. No.6:1–21, doi.org/10.1002/hep.22759
9. Lohse A.W, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:171–182.
10. Czaja A J, Manns M P. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:58–72.
11. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M H, Fujisawa T, at all. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2009;49:158–64.
12. Strassburg C P, Manns M P. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2009; 29:273–285. doi:10.1055/s-0029-1233534
13. Huang H, Shiffman ML, Friedman S, Venkatesh R, Bzowej N, Abar OT, et al. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;(46):297–306. doi: 10.1002/hep.21695
14. Novo E, Marra F, Zamara E, Valfre di Bonzo L, Monitillo L, Cannito S, et al. Overexpression of Bcl-2 by activated human hepatic stellate cells: resistance to apoptosis as a mechanism of progressive hepatic fibrogenesis in humans. *Gut*. 2006;55:1174–1182. doi: 10.1136/gut.2005.082701
15. Xu L, Hui AY, Albanis E, Arthur MJ, O'Byrne SM, Blaner WS, et al./ Human hepatic stellate cell lines, LX-1 and LX-2: new tools for analysis of hepatic fibrosis. *Gut*. 2005; 54:142–151, DOI: 10.1136/gut.2004.042127
16. Guo J, Friedman S. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2007;(27):413–426.
17. Nikolettta Argentou, Georgios Germanidis, Prodromos Hytioglou, Eirini Apostolou, at all. TGF- β signaling is activated in patients with chronic HBV infection and repressed by SMAD7 overexpression after successful antiviral treatment, *Inflammation Research*. 2016;(65)5:355.
18. Tanashi Y, Matuzani K, Date M, et al. Differential regulation of TGF β 1 — signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology* 2002; 35(1):49–60. doi: 10.1053/jhep.2002.30083
19. Czaja A. J. Review article: The prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb;39(4):385–406.
20. Albert J Czaja. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *WJG 20th Anniversary Special Issues (11): Cirrhosis World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2515–2532. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2515
21. Rodrigo Liberal, Diego Vergani and Giorgia Mieli-Vergani. Update on Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015;3:42–52. doi: 10.14218/JCTH.2014.00032
22. Albert J Czaja. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *WJG 20th Anniversary Special Issues (11): Cirrhosis. World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2515–2532. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2515
23. Michael P. Manns and Richard Taubert. Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Liver Disease*. January. 2014;3(1). doi.org/10.1002/cld.306
24. Albert J. Czaja Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions *Gut and Liver*. 2016; Vol. 10, No. 2, March, pp. 177–203
25. Vergani D, Longhi M S, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2009;(31):421–435. DOI: 10.1007/s00281-009-0170-7.

26. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;Jun;48(2–3):226–35.
27. Boer Y.S, van Nieuwkerk C.M, Witte B.I, Mulder C.J, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology*. 2015;(66):351–362. doi: 10.1111/his.12558
28. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1347–1353. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7473
29. Sanchez-Urdazpal L, Czaja A J, van Hoek B, Krom R A, Wiesner R H. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1992;15:215–221.

АЛЕРГІЧНІ УРАЖЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

О. Г. Шадрін

У всьому світі відзначається зростання алергічних захворювань, дебют яких розпочинається у ранньому дитинстві у вигляді реакцій на їжу. Початок клінічних проявів харчової алергії припадає на ранній дитячий вік і у 47–65% випадків органом-мішенню для харчових алергенів є шлунково-кишковий тракт (ШКТ) через його безпосередній контакт із алергенами їжі. Відомо, що 50–60% хворих із харчовою алергією мають гастроінтестинальні симптоми захворювання, які за частотою займають друге місце серед інших проявів харчової сенсibilізації.

Визначення

Харчова алергія (ХА) — опосередкована імунними механізмами гіперчутливість до харчових продуктів. Гастроінтестинальна харчова алергія (ГІХА) є складовою ХА з розвитком алергічного запалення у слизовій оболонці ШКТ. Алергічні ураження органів травлення зустрічаються у всіх вікових групах, включаючи немовлят, із такою ж частотою як алергічні дерматити, але діагностуються досить рідко. Перші клінічні прояви ГІХА у 60–65% випадків відзначаються у дітей у віці до одного року після введення до раціону дитини нових харчових продуктів.

В Україні не існує офіційної статистики щодо поширеності ГІХА серед дітей раннього віку, але за європейськими даними на харчову алергію (ХА) страждають 8–10% дітей раннього віку та 2–4% підлітків.

Алергічні ураження слизової оболонки органів травлення клінічно проявляються у вигляді зригування, блювоти, метеоризму, кишкових кольок, діареї, закрепів, неспокою після прийому їжі, однак відсутність своєчасної їх діагностики призводить до встановлення альтернативних діагнозів (хронічний гастрит, функціональна диспепсія, ентероколіт) та призначення неадекватної терапії.

Теоретично будь-який харчовий продукт може бути чинником алергії, доведено наявність IgE-залежних реакцій на 170 харчових алергенів, але

до «великої вісімки» найбільш алергенних продуктів відносять: коров'яче молоко, яйця, арахіс, сою, пшеницю, горіхи, рибу та ракоподібні.

Загальноприйнятою вважають класифікацію ГІХА (ЕААСІ, 2014) за патогенетичним принципом залежно від механізмів розвитку алергічної реакції з боку ШКТ:

- ІgЕ-залежні (оральний алергічний синдром, негайна гастроінтестинальна гіперчутливість);
- ІgЕ-незалежні або клітинно-опосередковані (еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний коліт);
- змішані (ІgЕ-залежні та ІgЕ-незалежні): ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками, ентеропатія, індукована харчовими білками, білок-індукований проктоколіт.

У патогенезі ІgЕ-залежної гастроінтестинальної алергії провідне місце належить продукції алерген-специфічних ІgЕ. Харчовий алерген, потрапляючи до організму, викликає активацію Т-хелперів 2-го типу (Th 2-клітин), що призводить до вивільнення ІL-4, ІL-5, ІL-13 з наступною гіперпродукцією В-лімфоцитами ІgЕ, який фіксується на клітинах-мішенях (тучних клітинах і базофілах). При повторному надходженні алергену виникає реакція «антиген-антитіло» з вивільненням і синтезом нових медіаторів (лейкотрієнів, простагландинів), які викликають ранню та пізню фазу алергічної реакції. Медіатори ранньої фази алергічної реакції викликають спазм гладкої мускулатури, що проявляється кишковими кольками, абдомінальними болями, гіперсекрецією слизу з блюванням і діареєю та набряком слизової оболонки ШКТ. Пізня фаза алергічної реакції характеризується міграцією еозинофілів у вогнище запалення, активованих Т-лімфоцитів із продукцією прозапальних цитокінів, що підтримує хронічне алергічне запалення у слизовій оболонці ШКТ.

Патогенетичні особливості *ІgЕ-незалежної ГІХА* вивчено недостатньо. Підтверджено роль алерген-специфічних супресорів CD8 Т-клітин у пацієнтів з ентеропатією, індукованою білками харчових продуктів. Локальна продукція специфічних до харчових білків ІgЕ-антитіл у слизовій оболонці кишечника за відсутності сироваткових специфічних ІgЕ передбачає залучення у патогенез саме місцевих, мукозальних ІgЕ. Вважається, що білок-індукований ентероколітичний синдром опосередковано Т-клітинним механізмом. Збільшення продукції інтерферону гама в кишечнику відзначено у пацієнтів із атрофією ворсин при білок-індукованій ентеропатії. Алергічне запалення у кишечнику пацієнтів з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками, супроводжується

експресією фактора некрозу пухлин, активація якого сприяє підвищенню проникності кишкового бар'єру.

Патогенез ГІХА, яка перебігає за змішаним типом (IgE-залежні та клітинні реакції) характеризується переважно еозинофільним запаленням зі збільшенням кількості Т-клітин і тучних клітин, які виявляються у слизовій оболонці кишечника та експресією IL-5, IL -13, фактора некрозу пухлин, еотаксину-3.

Негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (НГГ) часто поєднується з IgE-залежними реакціями інших органів і систем, анафілактичними реакціями та характеризується розвитком клінічних симптомів — нудота, блювання, абдомінальний біль, які виникають через кілька хвилин або через 1–2 години після вживання причинних продуктів із наступним приєднанням діареї через 2–6 годин. Часто харчовими тригерами НГГ виступають молоко, злаки, соя, яйце, морепродукти та арахіс.

Діагностика НГГ включає ретельний збір сімейного алергологічного анамнезу, виявлення специфічних IgE-антитіл до харчових протеїнів у сироватці крові та позитивний результат шкірних прик-тестів із харчовими алергенами.

Оральний алергічний синдром — алергічна реакція на харчові продукти, яка виникає після попередньої сенсibilізації до пилоквих інгаляційних алергенів. Від 20 до 70% пацієнтів із підвищеною чутливістю до пилоквих алергенів мають симптоми ОАС після вживання сирих фруктів, овочів, горіхів і спецій, які проявляються свербінням піднебіння, набряком язика, абдомінальними болями, блювотою.

Індукований харчовими білками ентероколітичний синдром, Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) виникає внаслідок клітинно-опосередкованих імунних механізмів. Згідно з міжнародними консенсусними рекомендаціям щодо діагностики FPIES виділяють два клінічних фенотипи FPIES — гострий і хронічний. *Гострий FPIES* характеризується повторними епізодами блювоти та діареєю після вживання причинної їжі, що часто призводять до дегідратації та зникають через 24 години. *Хронічний FPIES* виникає у малюків старше 4 місяців, які вигодовуються сумішами на основі коров'ячого молока або сої при щоденному постійному впливі алергену та характеризується періодичною блювотою, здуттям живота, хронічною діареєю (часто зі слизом або кров'ю), затримкою фізичного розвитку.

Однією з найпоширеніших причин FPIES є алергія до білків коров'ячого молока та сої у харчових сумішах, однак отримані дані щодо виникнення FPIES у дітей і на грудному вигодовуванні. Причиною розвитку

FPIES можуть бути алергени рису, яйця, картоплі, кукурудзи, курятини, баранини.

У більшості випадків продукція специфічних IgE-антитіл при FPIES відсутня, результати шкірних прик-тестів негативні. Наявність позитивного шкірного тесту до харчового алергену зменшує імовірність розвитку толерантності у таких пацієнтів. Визначення специфічних IgE-антитіл та шкірне тестування може бути використане для повної оцінки харчової сенсibilізації. Відомо, що 18–30% пацієнтів з FPIES можуть розвинути IgE-залежну харчову гіперчутливість до того ж самого харчового алергену з розвитком симптомів класичної алергічної реакції негайного типу. Кишкове запалення при FPIES сприяє підвищенню проникності слизової оболонки травного тракту для різних харчових алергенів і розвитку сенсibilізації з подальшим утворенням специфічних IgE-антитіл.

У пацієнтів із хронічним перебігом FPIES діагноз не завжди можна встановити тільки на підставі анамнестичних даних, тому, враховуючи неспецифічний характер клінічних проявів хронічного FPIES, для встановлення остаточного діагнозу необхідно оцінити ефективність елімінаційної дієти з наступним проведенням (під обов'язковим наглядом лікаря) оральних провокаційних харчових проб (ОПП). У деяких випадках для виключення інших причин захворювання показано проведення ендоскопічного дослідження з наступною біопсією.

Згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками, розрізняють специфічні великі та малі критерії гострого FPIES. Найважливішим критерієм гострого FPIES є блювання, яке виникає у період від 1 до 4 годин після вживання алергенного продукту за відсутності класичних IgE-залежних шкірних або респіраторних алергічних симптомів.

Малі критерії включають:

- другий (або наступний) епізод повторного блювання, що виникає після вживання певної їжі;
- повторне блювання, що виникає через 1–4 години після вживання алергену;
- виражена слабкість;
- виражена блідість;
- необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та проведення інфузійної терапії;
- приєднання діареї протягом 5–10 годин;
- артеріальна гіпотонія;
- гіпотермія.

Для діагностики FPIES необхідно наявність у дитини одного великого критерію захворювання і трьох малих. За наявності єдиного епізоду для підтвердження діагнозу необхідно розглянути доцільність проведення ОПП.

Для діагностики хронічного FPIES використовують загальні критерії: пацієнти не мають симптомів та нормально набирають вагу, якщо тригерна їжа виключається з раціону; при повторному споживанні харчового алергену — виникають симптоми гострого FPIES.

Ентеропатія, індукована харчовими білками або алергічна ентеропатія багатьма дослідниками розглядається, як хронічна форма FPIES, і дебютує до 9-місячного віку клінікою типового синдрому мальабсорбції (хронічна профузна діарея, блювота) із затримкою фізичного розвитку, анемією та гіпопротеїнемією. У дітей раннього віку найчастіше розвиток алергічної ентеропатії пов'язують із гіперчутливістю до білків коров'ячого молока. Враховуючи вік початку захворювання і схожість клінічної картини з целиакією, необхідно проведення диференціальної діагностики, але, як правило, серологічні маркери целиакії негативні. Морфологічна картина також нагадує целиакію, відзначається атрофічний ентерит з атрофією ворсин, гіперплазією крипт, але в слизовому і підслизовому шарах відзначається еозинофільна інфільтрація.

Індукований харчовими білками проктоколіт (алергічний коліт, коліт при природному вигодовуванні) маніфестує у дітей перших місяців життя наявністю домішок крові та/або слизу у випорожненнях за відсутності інших симптомів. Симптоми алергічного коліту розвиваються у дітей, які вигодовуються виyantково грудним молоком, але у 40% дітей на штучному вигодовуванні відзначають симптоми гемоколіту. Причинними алергенами найчастіше виступають БКМ, сої.

Еозинофільну гастроінтестинальну патологію відносять до імунних реакцій на їжу, які перебігають за змішаним механізмом розвитку алергічних реакцій із обов'язковою наявністю тканинної еозинофілії.

Залежно від локалізації процесу виділяють три клінічні форми: еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний коліт, а з урахуванням глибини еозинофільної інфільтрації умовно виділяють слизову, м'язову та серозну форми. Найбільш розповсюджена слизова форма, симптоми якої залежать від рівня ураження ШКТ і клінічно проявляються абдомінальним больовим синдромом, нудотою, блювотою та дисфагією. Для еозинофільного езофагіту характерні дисфагія та загродинний біль, для гастропатії — блювота та біль в епігастральній ділянці, а еозинофільне ураження тонкої кишки характеризується діареєю з кар-

тиною синдрому мальабсорбції, а у разі тяжких форм за рахунок втрати білка кишечником — розвитком гіпоальбумінемії і набряків. При ураженні товстої кишки розвивається синдром, подібний до дизентерії, із великою кількістю слизу та крові у випорожненнях. М'язова форма має локальний або генералізований характер. Локалізація патологічного процесу в антральному відділі шлунку викликає потовщення його стінки, що клінічно проявляється обструктивним синдромом, а у дітей раннього віку симптоматика нагадує гіпертрофічний пілоростеноз. Ураження кишечника характеризується дифузним або сегментарним потовщення стінки кишки, що потребує проведення диференційної діагностики зі стенозною формою хвороби Крона. Серозна форма еозинофільної гастроентеропатії має тяжкий перебіг з еозинофільним асцитом, перитонітом і вираженим метеоризмом.

Клінічні прояви еозинофільного езофагіту неспецифічні та залежать від віку дитини. В ранньому віці виникають симптоми відмови від їжі, що може супроводжуватись затримкою фізичного розвитку, зригуванням у великому об'ємі.

Реєструють рефлексні скарги у старшому віці — печія, відрижки, абдомінальний больовий синдром, повільне вживання їжі та необхідність її запивати. Пацієнти відзначають утруднення при ковтанні, відчуття стороннього предмету в горлі.

Клінічні прояви еозинофільних гастриту та гастроентериту залежать від глибини ураження верхніх відділів ШКТ: болі в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при ізольованому ураженні слизового шару шлунку та тонкої кишки); симптоми непрохідності — метеоризм, нудота, блювання (при ураженні м'язового шару); асцит (при інфільтрації еозинофілами серозного шару).

Найчастіше клінічними проявами *еозинофільного коліту* у дітей є наявність больового абдомінального синдрому, діареї з домішками крові та/або слизу у випорожненнях, у деяких випадках — зниження індексу маси тіла. У 50–75% випадках еозинофільного коліту виявлена коморбідність з алергічними захворюваннями, зокрема алергією до молока, сої та арахісу.

Діагностика еозинофільних захворювань ШКТ потребує обов'язкового проведення ендоскопічного дослідження (фіброезофагогастродуоденоскопія, фіброколоноскопія) з прицільною біопсією слизової оболонки травного тракту та гістологічним дослідженням матеріалів ендоскопічних біопсій із підрахунком кількості еозинофілів.

Характерними ендоскопічними ознаками еозинофільного езофагіту є набряк, блідість слизової оболонки через збіднення судинного малюнка, наявність перехідних концентричних кілець, борозен, ексудату та білих нашарувань, які нагадують грибкове ураження стравоходу. При тривалому перебігу захворювання виникають звуження просвіту стравоходу через формування стриктур і рубців. Наявність більше 15 еозинофілів у полі зору мікроскопу високої потужності вважають основним гістологічним критерієм діагностики еозинофільного езофагіту. Запальна інфільтрація і фіброз власної пластинки слизової оболонки стравоходу разом із гіперплазією м'язового шару та базальних епітеліальних клітин із міжклітинним набряком відносять до малих гістологічних критеріїв еозинофільного езофагіту.

Ендоскопічні ознаки еозинофільного гастриту та гастроентериту включають гіперемію, нодулярність, ерозивні зміни та поліпоподібні розростання (псевдополіпи) слизової шлунку та/або тонкої кишки.

Діагноз ґрунтується на наявності типових симптомів у поєднанні зі збільшенням кількості еозинофілів у слизовій оболонці шлунка (від 20 еозинофілів у полі зору мікроскопа високої потужності) при еозинофільному гастриті та дванадцятипалої кишки (від 25 еозинофілів у полі зору) при еозинофільному дуоденіті за відсутності інших причин виникнення еозинофілії.

Під час ендоскопічного дослідження при еозинофільному коліті часто виявляють лінійні ерозії, набряк слизової дистальних відділів кишечника, а гістологічне дослідження біоптатів (більше 30 еозинофілів у полі зору мікроскопа високої потужності) дозволяє підтвердити діагноз.

Для діагностики алергічних уражень ШКТ у дітей вибір діагностичних тестів залежить від типу алергічних реакцій. При всіх типах реакцій важливе значення має ретельний збір сімейного алергологічного анамнезу, обтяженість якого збільшує ризик реалізації алергії у пацієнта, та наявність коморбідної алергічної патології (атопічного дерматиту, бронхіальної астми, алергічного риніту).

Золотим стандартом діагностики ХА є елімінація підозрюваного харчового алергену з раціону харчування терміном на 2–4 тижні за наявності гастроінтестинальних симптомів із наступним проведенням відкритої оральної провокаційної проби.

Діагностика еозинофільних захворювань ШКТ потребує проведення ендоскопічного дослідження з біопсією слизової оболонки гастроінтестинального тракту.

При IgE-залежній ГІХА інформативним буде визначення загального IgE та специфічних IgE до харчових продуктів у сироватці крові та проведення шкірних прик-тестів з екстрактами харчових алергенів, однак ці тести мають високу чутливість та низьку специфічність і свідчать тільки про наявність сенсibilізації. До сучасних методів оцінки сенсibilізації належить молекулярна (компонентна) алергодіагностика з окремими алергенами чи використанням мікроматриць, яка надає можливість отримати значну кількість інформації щодо IgE-профілю сенсibilізації пацієнта, виявити сенсibilізацію до перехресно-реактивних сімейств білків, що дозволяє встановити тригерні джерела алергенів і оптимізувати рекомендації щодо призначення елімінаційних заходів.

Тільки ефективна елімінація з наступним проведенням провокаційної проби дає змогу встановити діагноз алергічного ураження ШКТ. При IgE-незалежній ГІХА можливо проведення патч-тестів із харчовими продуктами, діагностична інформативність яких не підтверджена клінічними дослідженнями.

Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів алергічного ураження ШКТ у дітей раннього віку потребує проведення **диференціальної діагностики** із широким колом захворювань, а тому часто є діагнозом виключення (табл. 1).

Анафілаксія та ізольовані IgE-залежні гастроінтестинальні реакції мають схожу клінічну симптоматику з гострим білок-індукованим ентероколітичним синдромом, але відмінною рисою на користь діагнозу FPIES є відсутність респіраторних і шкірних симптомів та сенсibilізації до харчового алергену.

Таблиця 1

Диференціальна діагностика гастроінтестинальної харчової алергії

Стан	Клінічна характеристика
Інфекційний гастроентерит	Контакт із хворим в анамнезі, підвищення температури, поодинокий епізод захворювання
Сепсис	Інфузійна терапія як монотерапія не ефективна
Некротизуючий ентероколіт	Новонароджені та діти першого місяця життя, наростання клінічної симптоматики, домішки крові в калі, характерні зміни на рентгенограмі черевної порожнини

Стан	Клінічна характеристика
Анафілаксія	Симптоми з'являються протягом кількох хвилин — 2-х годин після потрапляння алергену в організм, підвищення рівня загального та специфічного IgE, як правило, супутні клінічні прояви (наприклад, уртикарний висип)
Харчова непереносимість	Характерний сімейний анамнез
Спадкові порушення обміну речовин (порушення циклу сечовини, мальабсорбція фруктози, ацидемії, порушення β-окислення жирних кислот, гіперінсулінізм-гіперамоніємія, дефіцит піруватдегідрогенази, дефекти мітохондріального окислення тощо)	Затримка психомоторного розвитку, неврологічні порушення, органомегалія, реакція на споживання фруктів (при мальабсорбції фруктози)
Непереносимість лактози	Клінічна картина розвивається при вживанні цільного молока або кисломолочних продуктів, що містять лактозу, та характеризується підвищеним газоутворенням, метеоризмом, діареєю, блюванням
Неврологічні захворювання (синдром циклічного блювання)	Відсутній зв'язок із вживанням певних продуктів
Гастроезофагеальний рефлюкс	Симптоматика з боку верхніх відділів ШКТ, повторне блювання, яке не призводить до розвитку дегідратації
Хвороба Гіршпрунга	Затримка відходження меконію, виражене збільшення розмірів живота
FPIE	Симптоми не постійно пов'язані з вживанням певної їжі; симптоми більше хронічні, ніж епізодичні, блювання менш виражене, найчастіше пов'язане з вживанням БКМ, сої, злаків та яєчного білка
Еозинофільний гастроентерит, еозинофільний езофагіт	Відсутній чіткий зв'язок із вживанням певних харчових продуктів, клініка персистує більш стійко, ніж епізодично, блювання менш інтенсивне, може відзначатись підвищений рівень специфічних IgE до харчових алергенів
Целиакія	Відсутній тимчасовий зв'язок між виникненням симптомів і вживанням певної їжі, прогресуюче наростання симптомів мальабсорбції, підвищений рівень специфічних антитіл у сироватці крові

Стан	Клінічна характеристика
Імунні ентеропатії (включаючи запальні захворювання кишечника, аутоімунну ентеропатію, ураження ШКТ при первинних імунodefіцитних станах)	Рідко відзначаються у періоді новонародженості Відсутній зв'язок із вживанням певної їжі
Вади розвитку ШКТ (включаючи незавершений поворот кишечника, синдром Ледда тощо)	Відсутній зв'язок із вживанням певної їжі, характерні зміни на рентгенограмі черевної порожнини
Коагулопатії	Відсутній зв'язок із вживанням певної їжі
Недостатність α 1-антитрипсину	Відсутній зв'язок із вживанням певної їжі, супутнє ураження печінки
Первинні імунodefіцити	Відсутній зв'язок із вживанням певної їжі, часті інфекційні захворювання

Основними принципами лікування ГІХА є комплексний підхід і етапність, які передбачають усунення симптомів алергії і профілактику виникнення загострень. Найважливішу роль відіграє призначення адекватного раціонального харчування, що відповідає за об'ємом і співвідношенням харчових інгредієнтів віку хворого, його масі, супутнім соматичним захворюванням тощо.

Існують специфічні та неспецифічні методи лікування ХА. Неспецифічні методи, або фармакотерапія, спрямовані на усунення симптомів захворювання і профілактику загострень.

За рекомендаціями офіційних керівництв основним ефективним методом лікування дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ залишається елімінація причинного харчового алергену з раціону харчування.

Принципи дієтотерапії пацієнтів раннього віку з гастроінтестинальною алергією відрізняються у дітей на грудному та штучному вигодовуванні.

При грудному вигодовуванні рекомендовано його збереження у повному об'ємі та призначення матері суворої елімінаційної дієти з виключенням причинних алергенів і додатковим призначенням препаратів кальцію у дозі 1000 мг/добу. При харчовій алергії виникає потреба у виключенні з раціону харчування матері та дитини не тільки продуктів, які містять алерген, а й продуктів зі схожими антигенними детермінантами (при алергії до білків коров'ячого молока (БКМ) — яловичини, телятини, при алергії до яєчного білку — м'яса птиці).

При штучному вигодовуванні та алергії до білків коров'ячого молока рекомендовано призначення суміші з екстенсивним гідролізом БКМ, у разі тяжкого перебігу ГІХА з гіпопротеїнемією та затримкою фізичного розвитку — амінокислотної суміші. У разі отримання позитивного ефекту від елімінації БКМ дітям з IgE-залежною формою ХА рекомендоване введення БКМ після контролю рівнів сироваткових специфічних IgE-антитіл до БКМ не раніше 6 місяців від початку елімінаційної дієти. Діти раннього віку з тяжкими та негайними IgE-залежними реакціями повинні дотримуватись елімінаційної дієти протягом 12–18 місяців із наступним повторним визначенням сироваткових специфічних IgE-антитіл до БКМ.

Необґрунтоване тривале виключення БКМ є небажаним, тому максимальна тривалість елімінації без повторного обстеження не повинна перевищувати 12 місяців навіть у дітей з тяжкими симптомами алергії та високим рівнем IgE-антитіл до БКМ та 18 місяців — у разі анафілактичних реакцій, після чого необхідно провести повторне обстеження для запобігання необґрунтованому продовженню елімінаційної дієти. У разі збереження сенсibilізації термін дієти подовжується.

Дітям із IgE-незалежною алергією до БКМ за відсутності тяжких алергічних реакцій в анамнезі може бути проведена відкрита оральна провокаційна проба з БКМ, за результатами якої роблять висновки щодо можливості введення до раціону продуктів, які містять БКМ.

До специфічних методів лікування відносять алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) з харчовими алергенами, але її ефективність не визначена. При недостатній ефективності дієтотерапії як монотерапії у комплексному лікуванні ГІХА застосовують фармакологічні препарати, зокрема, пероральну форму стабілізаторів мембран тучних клітин (кромоглікат натрію), ефективність яких доведена при різних механізмах алергічних реакцій з боку ШКТ, резистентних до терапії.

Для лікування еозинофільного езофагіту використовують інгаляційні глюкокортикостероїди (флутиказону пропіонат) протягом 8 тижнів, що дає змогу досягти клініко-морфологічної ремісії. Відзначено позитивну динаміку на тлі прийому будесоніду при алергічному ентероколіті та проктоколіті. При тяжких і рефрактерних формах ГІХА може виникати необхідність у застосуванні системних глюкокортикостероїдів (преднізолон 1–2 мг/кг на добу) та імуномодуляторів (азатіоприн або 6-меркаптопурин). Антилейкотрієнові препарати (монтелукаст) дозволяють зменшити потребу в застосуванні системних кортикостероїдів при лікуванні пацієнтів із еозинофільним гастроентеритом і колітом.

Доказів профілактичної або терапевтичної ефективності пробіотиків у лікуванні пацієнтів із харчовою алергією недостатньо. При вторинній панкреатичній недостатності рекомендовано призначення ферментів. Необхідно пам'ятати, що у випадку алергії до БКМ ферментні препарати, виготовлені з підшлункової залози великої рогатої худоби, протипоказані через можливість розвитку перехресної алергічної реакції.

Профілактика

Аntenатальна профілактика розвитку ГІХА включає раціональне харчування здорової вагітної жінки, гіпоалергенну діету вагітної, яка страждає на алергічне захворювання, та поліпшення екологічного оточення і створення гіпоалергенних побутових умов.

Первинна профілактика спрямована на виявлення дітей із високим ризиком розвитку алергії, ідентифікацію причин розвитку харчової алергії, проведення превентивних заходів, спрямованих на елімінацію причинно-значущих харчових алергенів.

Постнатальна профілактика включає рекомендації щодо грудного вигодовування не менше 6 місяців, гіпоалергенну діету матері, раціональне введення прикорму не раніше 6 місяців, у разі штучного вигодовування — використання сумішей на основі гідролізу білка.

Вважається нераціональним використовувати з профілактичною метою лікувальні суміші з білком високого ступеня гідролізу, так само як і суміші профілактичного призначення протипоказані для використання з лікувальною метою у дітей з алергією до білка коров'ячого молока. Введення продуктів прикорму в період «вікна толерантності» у віці 4–6 місяців сприяє зниженню ризику розвитку atopії у майбутньому. Основним правилом введення прикорму дітям із високим ризиком розвитку atopії вважають призначення монокомпонентних продуктів з поступовим розширенням раціону (не більше одного продукту на тиждень).

Прогноз алергічних захворювань ШКТ залежить від терміну формування толерантності, характеристики алергену, типу алергічних реакцій, які беруть участь у розвитку алергічного запалення кишечника та адекватної тактики лікування дитини на ранніх етапах перебігу захворювання. Більшу схильність до прогресування мають IgE-залежні форми ГІХА з полівалентною сенсibiliзацією, тяжким супутнім atopічним дерматитом і наявністю коморбідної алергічної патології. Своєчасна діагностика та призначення адекватної дієтотерапії гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку сприяють доброму прогнозу захворювання

та запобігають розширенню спектру сенсibilізації і прогресії atopічного маршу.

Список використаних джерел

1. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;28(2017):6–17. doi: 10.1111/pai.12659.
2. Okhotnikova EN. Gastrointestinal food allergy in children. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya.* 2013;2(61):5–13.
3. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):172–184. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811
4. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111–1126. e1114.
5. eaaci.org [Internet]. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.
6. Banzato C, Piacentini GL, Comberiati P, Mazzei F, Boner AL, Peroni DG. Unusual shift from IgE-mediated milk allergy to food protein-induced enterocolitis syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45(6):209–211. PMID: 24619083.
7. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy* 2012;42(8):1266–72. Available from: doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04046.x.
8. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Manifestations, diagnosis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Ann.* 2013;42(7):135–40. doi: 10.3928/00904481-20130619-11.
9. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990–1007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
10. Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, Iacono G. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1845–53. doi:10.1038/ajg.2013.353.
11. Price A, Ramachandran S, Gideon P, et al. Oral Allergy Syndrome (Pollen-Food Allergy Syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78–88. doi: 10.1097/DER.0000000000000087.
12. Flores E, Cervera L, Sanz ML, et al. Plant food allergy in patients with pollinosis from the Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(4):346–54. doi: 10.1159/000338282.
13. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:355–357.e1.
14. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(4):297–303. doi: 10.1007/s11882-012-0272-5.

15. Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679–692. doi: 10.1038/ajg.2013.71.
16. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611–20. doi: 10.1111/all.12846.
17. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 113: 11. doi: 10.5402/2012/463689
18. Yavuz S.T., Buyuktiryaki B., Sahiner U.M., Birben E., Tuncer A., Yakarisik S., Karabulut E., Kalayci O., Sackesen C. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013.Apr;110 (4):284–9.
19. Berry M.J., Adams J., Voutilainen H., Feustel P.J., Celestin J., Jarvinen K.M. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015, Jan 31.
20. Nachshon L., Goldberg M.R., Schwartz N., Sinai T., Amitzur-Levy R., Elizur A., Eisenberg E., Katz Y. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Nov;134 (5):1108–1113.
21. Suzuki J., Kawasaki Y, Nozawa R., et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol*. 2003;21:193–197.
22. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. (2001) Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:425–427.
23. Attwood S, Lewis C, Bronder C et al. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*. 2003;52:81–185.

БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ДІТЕЙ

Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець

Визначення

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і часто асоціюється з гіперреактивністю бронхів. Захворювання визначається анамнезом респіраторних симптомів, таких як хрипи, відчуття задишки, скутість у грудній клітці та кашель, що варіюють у часі та за інтенсивністю, разом з варіабельним обмеженням дихального потоку (мінливістю обструкції). Ці зміни часто викликані такими факторами, як фізичні вправи, алергени або зовнішні подразники, зміна погоди або респіраторні вірусні інфекції.

Епідеміологія

Від 50-х років XX століття намітилась тенденція до зростання захворюваності бронхіальною астмою у дітей. Так, за даними різних авторів, поширеність БА серед дитячого населення коливається в межах 5-10% і залежить від віко-статевих характеристик. У ранньому віці БА частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка (6% порівняно з 3,7% хворих), в пубертатному віці частота, захворюваності серед дітей стає однаковою, а найбільша поширеність реєструється у шкільному віці, при цьому в мешканців міста частіше (7,1% випадків), ніж у мешканців села (5,7% хворих).

В Україні за даними уніфікованих досліджень (ISAAC) поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22%, а за даними офіційної статистики МОЗ України коливається в межах 0,56–0,60%, що свідчить про проблему гіподіагностики захворювання.

Етіологія

Розвиток БА реалізується через взаємодію генетичних факторів і чинників зовнішнього середовища.

Усі відомі фактори ризику виникнення БА у дітей умовно поділяють на дві групи: ендегенні (генетичні, в т.ч. генетична схильність до атопії та гіперчутливості бронхів, стать, ожиріння) та екзогенні (алергени, респіраторні інфекції, харчування, вплив тютюну, полютанти).

БРОЦЕВІН

-  Комплексний підхід при ГРВІ та захворюваннях нижніх дихальних шляхів
-  Застосовується при синуситах, ларингітах, трахеїтах
-  Ефективний при сухому та вологому кашлі
-  1 Один флакон замінює багато різноспрямованих препаратів
-  Підходить для дітей з 2-х років та дорослих
-  Не містить штучних ароматизаторів, барвників та смакових добавок

БРОЦЕВІН – ВІЛЬНЕ ДИХАННЯ!

10 мл сиропу містять:



Мед
500 мг



Екстракт листя
чебрецю рідкий
350 мг



Екстракт
росички рідкий
250 мг



Ацетилцистеїн
250 мг



Екстракт бальзаму
толуанського рідкий
250 мг



Екстракт кореня
алтеї рідкий
225 мг



Екстракт кореня
солодки рідкий
200 мг



Екстракт гліцериновий
бруньок чорної
смородини
100 мг



Ефірна олія
листя
евкаліпта
3,5 мг



Ефірна олія
лимонна
3,4 мг



Сироп 150 мл

Броцевін пройшов клінічне дослідження на базі відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, 2022

ВІДХАРКУВАЛЬНИЙ
ПРОТИКАШЛЬОВИЙ
БАКТЕРИЦИДНИЙ
БРОНХОЛІТИЧНИЙ

Е
Ф
Е
К
Т
И

МУКОЛІТИЧНИЙ
ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ
СПАЗМОЛІТИЧНИЙ
ОБВОЛІКАЮЧИЙ

Схема прийому Броцевіну

Діти з 2-6 років

по 2,5 мл

1-2 рази на добу

Діти з 8-12 років

по 7,5 мл

1-2 рази на добу

Діти з 6-8 років

по 5 мл

1-2 рази на добу

Діти з 12 років та дорослі

по 10 мл

1-2 рази на добу



НОВАТОР ФАРМА
NOVATOR PHARMA

ІНСТРУКЦІЯ З ВИКОРИСТАННЯ:

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ: як загальнозміцнюючий продукт сприяє відхаркувальному, муколітичному та бронхолітичному ефектам. Броцевін як комплексний продукт може бути рекомендований при гострих респіраторних інфекціях з ураженням верхніх та нижніх дихальних шляхів, для полегшення сухого кашлю та пом'якшення подразнень слизової оболонки рота та глотки, у комплексній терапії захворювань дихальних шляхів і легенів, що супроводжуються утворенням в'язкого важко відхаркувального мокротиння. **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** підвищена чутливість до компонентів продукту. **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ:** може виникнути нудота, блювання, біль у шлунку. Оскільки дієтичні добавки до їжі вільно застосовуються споживачами, вагітним, матерям-годувальницям та дітям приймати за рекомендацією лікаря. **ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ВИРОБНИК: «НОВАТОР ФАРМА», Великобританія.**



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!

Дотепер відомо більше 20 генів, які асоційовані з atopією, та більш ніж 100 кандидатних генів, пов'язаних з БА. Найбільший генетичний зв'язок встановлено із синтезом загального та специфічних імуноглобулінів (Ig) Е-антитіл, експресією рецепторів для IgE на імунокомпетентних клітинах, продукцією прозапальних цитокінів, розвитком гіперреактивності бронхів. Останніми роками інтенсивно вивчаються гени, пов'язані з відповіддю на протиастматичне лікування: гени, що кодують β_2 -рецептори; гени, які регулюють відповідь на глюкокортикостероїди (ГКС) та антилейкотриєнові препарати (АЛТ). Доведено, що БА має полігенний характер спадковості та схильність до неї визначає комплекс генетичних порушень, які зумовлюють вірогідність розвитку та клініко-патогенетичний поліморфізм або фенотип захворювання.

Атопія — це спадкова схильність людини до продукції підвищеної кількості IgE у відповідь на низькі дози алергенів зовнішнього середовища. Атопія – відомий фактор ризику БА, яка визначається у 80-90% дітей із встановленим діагнозом БА та у 30% здорових. Але дотепер дані щодо зв'язку atopії з БА суперечливі. Так, у дітей зі встановленим діагнозом БА алергічна сенсibiliзація не є незалежною детермінантою, що визначає прогноз захворювання, а запальні процеси в дихальних шляхах запускають свої механізми персистування, незалежно від atopічного статусу дітей. Генетична схильність до гіперчутливості бронхів (ГЧБ) контролюється окремим геном, який локалізований на 5-й хромосомі (5q23-31). Цей локус містить 14 генів, асоційованих із БА, підвищенням рівня IgE і розвитком ГЧБ. Неспецифічна ГЧБ — одна із ключових особливостей і важливий фактор ризику та персистування БА у дітей. ГЧБ розповсюджена й серед здорової популяції дітей, де її частота за даними різних досліджень складає від 1 до 7%. Механізми, що лежать в основі розвитку ГЧБ, та фактори, що беруть участь в її формуванні, до кінця не розкриті. Значна роль приділяється персистуючому запаленню дихальних шляхів, порушенню нейрорегуляції бронхіального тону, структурним змінам бронхів, гіперплазії гладкої мускулатури. Гіперчутливість бронхів у дітей з БА є маркером симптомів і асоційована з порушенням дозрівання легень.

Не зрозумілим залишається вплив статі на формування БА у дітей. Чоловіча стать є фактором ризику розвитку БА у дітей [64]. Серед дітей віком до 14 років хворіють БА переважно хлопчики, а в дорослій популяції — жінки. Вважається, що у хлопчиків розмір легень при народженні менше, ніж у дівчаток.

В проспективних дослідженнях доведено зв'язок між ожирінням і БА, особливо у дівчаток, хоча дані суперечливі, а механізми до кінця не з'ясовані. Надлишкова маса тіла у дітей з БА має метаболічний вплив на запалення

дихальних шляхів, сприяє зниженню чутливості до ГКС, впливає на функцію легень і рівень контролю над захворюванням.

Виникненню БА може сприяти низка антенатальних чинників. При ускладненому перебігу вагітності (гестозах), наявності у матері інфекційних і соматичних захворювань, професійних шкідливостей, куріння відбувається порушення плацентарного бар'єру і може формуватися внутрішньоутробна сенсibilізація плода. Цьому сприяє споживання продуктів із високою сенсibilізуючою здатністю, вживання лікарських препаратів. До чинників ризику виникнення бронхіальної астми у дітей відносять також передчасні пологи, низьку масу тіла дитини при народженні, асфіксію при пологах, розвиток бронхолегеневої дисплазії. Провідну роль у розвитку бронхіальної астми у дітей відіграють екзогенні чинники.

Харчування дітей визначено як один із факторів ризику розвитку БА у дітей. Особливе значення приділяється грудному вигодовуванню в перші 4 місяці життя дитини як засобу профілактики atopічних хвороб у дитячому віці. Чинником високого ризику виникнення харчової алергії та БА у дітей перших років життя є штучне вигодовування.

Західний спосіб харчування з обмеженим споживанням вітамінів, антиоксидантів (які містяться у фруктах та овочах), омега-3 поліненасичених жирних кислот (риб'ячий жир) з перевагою омега-6 поліненасичених жирних кислот (рослинні жири) підвищує ризик виникнення БА та atopічних захворювань у дітей.

Наявність високих концентрацій аероалергенів у житлових приміщеннях є істотним чинником ризику БА у дітей із обтяженим сімейним анамнезом щодо алергічних захворювань.

Побутова сенсibilізація у дітей розглядається як провідна причина формування БА. Відомо, що хатній пил неоднорідний за своїм складом, а його антигенні властивості обумовлені органічними речовинами тварин, рослинного, мікробного та грибового походження. Найбільш виражену сенсibilізуючу активність мають кліщі хатнього пилу, що відносяться переважно до роду *Dermatophagoides* сімейства *Pyroglyphidae*. Найбільш розповсюджені *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*, які складають до 90% акарофауни в житлових приміщеннях. Кліщова сенсibilізація у хворих з БА займає провідне місце і її поширеність становить від 45 до 85%, а в контрольних групах — від 5 до 30%. Протеолітична активність алергену кліща домашнього пилу (Der p1) може пошкоджувати бронхіальний епітелій, що сприяє полегшенню транспортування через нього.

Іншим компонентом хатнього пилу, що має виражену алергізуючу дію, є цвілеві гриби, в основному *Mucor*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*,

Rhizopus. Частота сенсibiliзації до алергенів цвілевих грибів у хворих на БА коливається від 5 до 60%. Найбільша кількість їх спор зустрічається у сирих приміщеннях, оскільки збільшення вологості стимулює вегетацію грибів.

Сенсибилізація до алергенів домашніх тварин зумовлена чутливістю до білкових компонентів шерсті, слини і секрету сальних залоз, що володіють вираженими антигенними властивостями. За даними деяких авторів, частота сенсibiliзації до епідермальних алергенів у дітей з БА коливається від 3 до 50%. Встановлено, що при формуванні БА у дитини етіологічна значущість алергенів кішки значно вища порівняно з алергенами собаки. Виявлено, що зниження концентрації алергенів у приміщенні після видалення домашньої тварини відбувається дуже повільно.

До аероалергенів житла відносяться також антигени тарганів, сенсибилізація до яких часто зустрічається у хворих на БА.

Сенсибилізація до алергенів пилку рослин виявляється у дітей з БА в 6-75% спостережень і залежить від географічного регіону мешкання дитини.

Забруднення повітряного середовища побічними продуктами діяльності промислових підприємств транспорту збільшує ризик виникнення БА у дітей. Вважається, що полютанти (особливо діоксин нітрогену та озон) є фактором ризику не формування, а персистування симптомів БА у дітей за рахунок підвищення проникливості аероалергенів через слизові респіраторного тракту. Тим не менше, дослідження свідчать, що експозиція низькомолекулярних хімічних речовин може індукувати виникнення БА, а це підтверджується позитивними провокаційними пробами з різними токсичними речовинами, виявленням алерген-специфічних антитіл до них, розвитком ранньої і пізньої астматичної відповіді на хімічний агент.

Пасивне куріння є фактором ризику для респіраторних симптомів дітей раннього віку, формування БА, розвитку ГЧБ. Куріння вагітної жінки впливає на розвиток легень у дитини. Активне куріння дітей з БА асоційоване із зниженням функції легень, рівнем контролю над хворобою, тяжкістю перебігу захворювання.

Доведено існування взаємозв'язку між гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) і БА. Перенесені матір'ю під час вагітності ГРВІ розглядаються як чинник високого ризику формування atopічного фенотипу у плода за рахунок активації і проліферації Тх-І клону лімфоцитів. ГРВІ часто передують виникненню БА у дітей.

Існує думка, що ГРВІ викликає дозрівання дендритних клітин з переважно Тх-2 відповіддю. На підставі встановленої підвищеної продукції TSLP (тимус стромального лімфопоетину) клітинами бронхіального епітелію вірусні антигени не тільки полегшують проникнення алергенів, а й сприя-

ють Т-клітинній диференціації Тх-2 фенотипу через підвищення експресії ко-стимулюючих молекул на дендритних клітинах.

Особливу роль у розвитку БА в дітей має респіраторно-синцитіальна (RSV) вірусна інфекція. Це зумовлено тим, що RSV часто вражає дітей раннього віку і має тропізм до епітелію дрібних бронхів і бронхіол, а це клінічно проявляється бронхіолітом. Встановлено, що RSV провокує стан бронхіальної гіперреактивності та індукує алергічну сенсibiliзацію. Це пов'язано зі здатністю RSV стимулювати еозинофільну інфільтрацію дихальних шляхів і активувати синтез цитокінів Тх-2-системи. Перенесена RSV-інфекція нижніх дихальних шляхів у ранньому дитинстві вважається незалежним фактором ризику персистування візінг-синдрому до 11 років, а тяжкі її прояви викликають стійкі IgE-залежні реакції у дітей до 7 років.

Якщо у дітей перших двох років життя найбільше значення в розвитку обструкції бронхів приділяється RSV-вірусу, то у дітей дошкільного віку — аденовірусам, а у дітей старшого віку і підлітків — риновірусам і вірусам грипу, у дітей всіх вікових груп — вірусам парагрипу. Встановлено, що віруси парагрипу, адено- і риновіруси можуть тривалий час персистувати в дихальних шляхах людини. Вважають, що персистенція респіраторних вірусів може викликати і підтримувати тривалий час ГЧБ.

Доведено IgE-залежну дегрануляцію тучних клітин після контакту з антигенами вірусів парагрипу типу 3, риновірусу, RSV-вірусу [115]. Встановлено, що риновіруси найбільш асоційовані з загостренням БА у дітей. Вірусна інфекція розглядається як самостійна причина формування atopії на тлі спадкової схильності.

Бактеріальні інфекції дихальних шляхів не асоційовані з клінічними ознаками БА. *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae* ідентифіковано лише як чинники загострення БА.

Патогенез

Запалення дихальних шляхів через інфільтрацію клітинами, вивільнення запальних медіаторів та ремоделінг (структурна перебудова) стінки дихальних шляхів представляють основу патогенезу захворювання. При цьому уражена слизова бронхів демонструє порушення процесів відновлення при одночасній секреції факторів росту, які викликають ремоделювання під час хронічного запалення. Структурна перебудова торкається майже всіх елементів дихальних шляхів і всього бронхіального дерева та характеризується: гіпертрофією гладкої мускулатури; гіперплазією келихоподібних клітин; потовщенням субепітеліальної базальної мембрани; ангиогенезом. Ремоделінг стінки дихальних шляхів призводить до незворотної обструкції та

гіперреактивності дихальних шляхів і асоціюється з прогресуванням тяжкості захворювання.

У більшості випадків (але не у всіх) БА пов'язана з IgE-залежним механізмом розвитку хронічного запалення. При контакті з алергеном виникає стан сенсibiliзації, який супроводжується гіперпродукцією В-клітинами специфічних IgE з участю різних цитокінів і Т-хелперів. При повторному контакті алергену з організмом дитини виникає його зв'язування з IgE, що фіксовані на мастоцитах і базофілах, з наступним запуском активуючих сигналів, які призводять до дегрануляції клітин, вивільнення медіаторів і розвитку ранньої та пізньої фази алергічного запалення.

Мастоцити та базофіли займають центральне місце в механізмах розвитку алергічного запалення. Їх об'єднує наявність цитоплазматичних гранул, які вміщують гістамін і різні ферменти (триптазу, химотриптазу, карбоксипротеазу), а також експресія високоафінних рецепторів до фрагменту IgE. Активация тучних клітин призводить до синтезу лейкотриєнів, простагландинів, фактора активації тромбоцитів, цитокінів (IL-3, 4, 6; GM-CSF, TGF), які опосередковують патофізіологічні реакції ранньої фази алергічної відповіді, яка клінічно проявляється бронхоспазмом, набряком слизової оболонки, гіперсекрецією слизу та підвищеною проникливістю судин.

Пізня фаза алергічної реакції характеризується неспецифічним і специфічним залученням ефektorних клітин (еозинофілів, нейтрофілів, Т- та В-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, які взаємно стимулюють один одного та поглиблюють процес алергічного запалення).

Еозинофіли грають важливу роль у розвитку запалення дихальних шляхів при БА. При активації еозинофілів відбувається вивільнення високотоксичних протеїнів — основного протеїну та еозинофільного катіонного протеїну, які пошкоджують бронхіальний епітелій. Регуляція активності еозинофілів у бронхах залежить від Тх-2 лімфоцитів і цитокінів (IL-5, IL-3, GM-CSF). Джерелом цих цитокінів, окрім Тх-2 клітин, можуть бути тучні клітини і самі еозинофіли (аутокринна регуляція). Еозинофіли також здатні активувати тучні клітини та фібробласти.

Поліморфонуклеарні нейтрофіли можуть залучатись до запального процесу та активувати IL-8 і лейкотриєн B₄ у поєднанні з IL-3 та GM-CSF. Патофізіологічна роль цих клітин до кінця не зрозуміла. Нейтрофільне запалення часто пов'язують з вірусними тригерами та тяжкістю БА.

Структурні клітини (клітини бронхіального епітелію, гладком'язові клітини) є важливими мішенями для реалізації запального процесу дихальних шляхів.

При БА відбувається дисбаланс Тх-1/Тх-2-систем з переважанням Тх-2-імунної активності. Останніми роками з'явилися нові дані, які свідчать, що співвідношення Тх-1/Тх-2-цитокінів можуть визначати як клінічну картину захворювання, так і тяжкість перебігу БА.

Сьогодні патогенетичні механізми розвитку запального процесу при БА не вважаються тільки імунною відповіддю на алергени. Це складна взаємодія між антигенами навколишнього середовища і ефекторними клітинами дихальних шляхів. Важливим є стан епітелію дихальних шляхів і нижче розташованої мезенхіми (EMTU — епітеліально-мезенхімальна трофічна одиниця), що може мати вирішальне значення у формуванні запального типу нижніх дихальних шляхів і змінюватися з часом у різних груп пацієнтів, а також супроводжуватись формуванням клінічних фенотипів з різною відповіддю на лікування та природним перебігом захворювання.

Згідно з сучасними поглядами на проблему передбачається, що при БА епітелій нижніх дихальних шляхів структурно та функціонально неповноцінний, що призводить до неадекватної відповіді на інгаляційні антигени навколишнього середовища та підвищення сигнальної взаємодії між ним та EMTU, імунними клітинами. Це сприяє алергічній сенсibilізації, загостренню та персистенції БА, підтримує різні типи запалення дихальних шляхів. Активація EMTU може бути асоційована з ремоделюванням дихальних шляхів, що поступово призводить до втрати оборотності обструкції, зниження функції легень і рефрактерності до лікування. У більшості випадків перебіг БА супроводжується Тх-2 типом запальної реакції з підвищенням продукції цитокінів гена IL-4, що відноситься до кластеру генів атопії.

В 2000 р. S.T. Holgate та співавт. вперше зробили висновок, що тип алергічного запалення і пошкодження епітелію, репаративні його механізми, є паралельними процесами, які призводять до формування різних фенотипів БА з активацією EMTU, що контролює місцеве мікрооточення тканин дихальних шляхів. Автори припустили, що ушкодження епітелію, його бар'єрної функції такими антигенами навколишнього середовища, як віруси, забруднювачі повітря і тютюновий дим призводять до посилення запальної відповіді і ремоделінгу дихальних шляхів. Бронхіальний епітелій не тільки структурно, а й функціонально дефектний, а саме: більш чутливий до оксидантного стресу і неадекватно відповідає на вірусну інфекцію продукцією інтерферонів (INF)- β і INF- λ , що супроводжується передчасним їх апоптозом або запрограмованою клітинною смертю. Бар'єрна дисфункція респіраторного епітелію, його активація чинниками навколишнього середовища із вивільненням прозапальних цитокінів і хемокинів індукують Тх-2 імунну відповідь і запалення.

Класифікація

Відповідно до рекомендацій GINA (Global Initiative for Asthma) (2019) БА класифікують за ступенем важкості та рівнем контролю.

Рівень контролю БА вказує, наскільки виражені симптоми БА у пацієнта або наскільки зменшилась їх вираженість (аж до повної відсутності) в результаті лікування. Контроль БА має дві складові: контроль симптомів (раніше позначався як «поточний клінічний контроль» за останні 4 тижні) і визначення ризику несприятливих подій у майбутньому (табл. 1). У всіх випадках необхідно оцінювати кожну з них.

За рівнем контролю БА класифікують як контрольовану, частково контрольовану, неконтрольовану.

Таблиця 1

Оцінка контролю БА

А. Симптоми астма-контролю		Рівень контролю симптомів		
За останні 4 тижні пацієнти мають:		Хороший контроль	Частковий контроль	Неконтрольований
Денні симптоми більше 2 разів на тиждень	Так Ні	жодного	1 — 2 із перерахованих	3 — 4 із перерахованих
Нічні пробудження через астму	Так Ні			
Потреба в КДБА більше 2 разів на тиждень	Так Ні			
Обмеження активності через астму	Так Ні			
В. Фактори ризику для несприятливих наслідків бронхіальної астми				
- Оцінка факторів ризику при постановці діагнозу та періодично, особливо у пацієнтів з частими загостреннями - Вимірювання ОФВ1 на початку лікування, після 3–6 міс. прийому контролюючої терапії до покращення функції легень, з подальшою поточною оцінкою ризиків				

Потенційно змінні незалежні фактори ризику розвитку загострень • Неконтролюючі симптоми астми • Надмірне використання КДБА (> 1 інгалятора на місяць) • Неадекватна терапія ІКС: не призначення ІКС, низька прихильність до терапії, некоректна техніка інгаляції • Низький ОФВ1, особливо якщо < 60% від необхідних • Значні психологічні та соціоекономічні проблеми • Впливи: куріння; вплив алергену при сенсibilізації • Супутні: ожиріння, риносинусити, підтверджена харчова алергія • Еозинофілія у мокроті або крові • Вагітність • Інші важливі незалежні фактори ризику загострень: • Хворі, які були інтубовані або знаходяться у відділенні інтенсивної терапії через астму • ≥ 1 тяжкого загострення за останні 12 міс.	Наявність 1 або більше з цих факторів підвищує ризик загострень, навіть якщо симптоми добре контролюються
Фактори ризику розвитку фіксованої бронхообструкції • Відсутність ІКС-терапії • Вплив тютюнового диму, хімічних речовин, професійних шкідливостей • Низька початкова ОФВ1, хронічна гіперсекреція слизу, еозинофілія у мокроті або крові	
Фактори ризику розвитку побічних ефектів медикаментозної терапії • Системні: часті прийоми оральних ГКС, довгострокові високі дози ІКС, прийом інгібіторів P450 • Місцеві: високі дози або сильнодіючі ІКС, погана техніка інгаляції	

Ступінь тяжкості БА оцінюється ретроспективно за рівнем терапії (протягом кількох місяців), яка потрібна для контролю симптомів і загострень. Ступінь тяжкості не є постійною характеристикою хворого і змінюється з часом (під впливом терапії та різних чинників).

За ступенем тяжкості виділяють:

- легкий перебіг — захворювання добре контролюється на 1 та 2 кроці базисного лікування;
- середньо-тяжкий — захворювання добре контролюється на 3 кроці базисного лікування;
- тяжкий — захворювання добре контролюється на 4 або 5 кроці базисного лікування.

Згідно з класифікацією, яка прийнята XII з'їздом педіатрів України (2010 р.), додатково встановлюють форми БА за етіологією, періодом захворювання, ускладненнями:

1. *За етіологією* (за можливості уточнення на рівні спеціалізованого центру):

- алергічна (екзогенна, J45.0), яка виникає під впливом неінфекційних інгаляційних алергенів;
- неалергічна (ендогенна, J45.1), до якої відносять неімунні форми БА (астма фізичного навантаження, аспіринова БА);
- змішана (J45.8), при якій розвиток і подальший перебіг захворювання відбувається як під дією інфекційних, так і неінфекційних факторів.

2. За періодом захворювання:

- період загострення — прогресуюче зростання ядухи, кашлю, свистячих хрипів, відчуття стиснення у грудній клітці або будь-яка комбінація перерахованих симптомів;
- період ремісії — повне усунення симптомів захворювання на тлі відміни базисної терапії.

3. *Ускладнення захворювання* (вказати за наявності: легеневе серце, хронічна емфізема легень, пневмосклероз, сегментарний або полісегментарний ателектаз легень, інтерстиціальна, медіастинальна або підшкірна емфізема, спонтанний пневмоторакс, неврологічні ускладнення (беталепсія — епізоди короточасної втрати свідомості на висоті кашлю або приступу при важкій астмі; судомний синдром, гіпоксична кома); ендокринні розлади (затримка і відставання фізичного і статевого розвитку, синдром Іценка-Кушинга, трофічні порушення, міопатичний синдром, остеопороз, осалгії, стероїдний діабет тощо).

Клініка

Найбільш характерними респіраторними симптомами при БА у дітей є: епізоди задишки з утрудненням при видиху; сухі свистючі дистанційні хрипи; кашель, який може посилюватись вночі або вранці; почуття стиснення в грудях. Клінічними еквівалентами типового нападу ядухи можуть бути епізоди утрудненого свистючого дихання з подовженим видихом; нападоподібний переважно нічний, сухий кашель як основний симптом, що призводить до гострого здуття легень без вираженої задишки (кашльовий варіант БА).

Характерними ознаками БА при огляді дитини є: експіраторна задишка при нападі ядухи (у дітей раннього віку — змішана з переважанням експіраторного компоненту), емфізематозна форма грудної клітки, вимушене положення (у приступному періоді БА), дистанційні свистючі хрипи, при перкусії — коробковий відтінок перкуторного тону та аускультативні дані (дифузні сухі свистячі хрипи на тлі жорсткого або послабленого дихання, подовження видиху або поява їх при форсованому видиху, у дітей раннього віку — поєднання дифузних сухих свистючих і різнокаліберних вологих

малозвучних хрипів). Але ці симптоми спостерігаються у «симптоматичних» дітей з БА і можуть бути відсутні при контрольованому перебігу БА.

Діагностика

Діагностика БА у дітей засновується на даних анамнезу, характерних скаргах, розпізнаванні епізодичних респіраторних симптомів і ознак захворювання, а також даних додаткових досліджень.

До теперішнього часу не існує валідних діагностичних критеріїв для верифікації БА у дітей раннього віку, а діагностика захворювання базується лише на клінічних ознаках. Такі симптоми, як: частий «wheezing» (сухі свистючі хрипи, що можуть вислуховуватись дистанційно) більше ніж 1 раз у місяць; кашель або свистючі хрипи, пов'язані з активністю дитини; нічний кашель поза епізодами ГРВІ; відсутність сезонності «wheezing» та збереження симптомів після 3-річного віку вказують на високу вірогідність бронхіальної астми у дітей.

Пропонується застосовувати, так званий «asthma predictive index» (API), який включає «великі» (наявність БА у батьків, АД) та «малі» фактори ризику (алергічний риніт, $\geq 4\%$ еозинофілів у периферичній крові, «wheezing» поза епізодів ГРІ), поєднання яких з певною вірогідністю визначає ризик формування БА у дітей. Пізніше був запропонований модифікований API-індекс, який включає додатково до «великого» фактора ще сенсibilізацію не менш ніж до одного аероалергену та заміну алергічного риніту як «малого» фактору ризику на харчову алергію (молоко, яйця або горіхи). За наявності ≥ 4 епізодів свистючих хрипів у дітей до 3 років та одного «великого» або двох «малих» факторів ризику прогнозують вірогідність формування БА у дітей.

Проведені дослідження демонструють, що діти 3 років з позитивним API-індексом мають 77% шансів формувати БА у віці 6-13 років. Відповідно у дітей з негативним API-індексом лише у $< 3\%$ формується БА до шкільного віку.

Вірогідність діагнозу БА у дітей збільшується, якщо в анамнезі є вказівка на: обтяжений алергічним захворюванням сімейний анамнез; супутні прояви atopії (алергічний риніт, atopічний дерматит); харчову алергію; періодичність виникнення симптомів, які найчастіше підсилюються вночі і під ранок; сезонну варіабельність симптомів і виникнення загострень, спровокованих дією тригерних факторів (фізичне навантаження, ГРІ, куріння, контакт з алергенами, зміна погодних умов, сміх, плач); високу ефективність бронхолітичної і ініціальної протизапальної терапії впродовж не менше 8-12 тижнів лікування.

Для дітей шкільного віку розроблено діагностичні критерії БА (табл. 2).

Діагностичні критерії БА у дітей шкільного віку

Діагностичні ознаки	Критерії постановки діагнозу
1. Анамнестичні дані варіабельності респіраторних симптомів	
Сухі свистючі хрипи, задишка, скутість грудної клітки, кашель. Симптоми можуть варіюватися	• у загальному випадку більше одного типу дихальних симптомів • симптоми варіюються у часі та за інтенсивністю • симптоми часто погіршуються вночі або зранку • симптоми часто викликані фізичним навантаженням, сміхом, алергенами, холодним повітрям • симптоми часто з'являються або погіршуються при вірусних інфекціях
2. Підтверджена варіабельність бронхообструкції	
Документована варіабельність легеневої функції (один або більше з наведених нижче тестів). Перша документована бронхообструкція	• чим більше варіабельність, тим більше даних за діагноз БА • принаймні один раз під час діагностичного процесу при зниженні $ОФВ_1$ відзначається зменшення $ОФВ_1 / ФЖЄЛ$ (в нормі зазвичай $> 0,90$ у дітей)
Позитивний тест на зворотність бронхообструкції в пробі з бронхолітиком (кращий ефект при відміні препаратів перед тестом: БЛКД ≥ 4 годин, БЛТД ≥ 15 годин)	Збільшення $ОФВ_1$ на $> 12\%$ і > 200 мл від належного, через 10-15 хвилин після 200-400 мкг альбутеролу або еквіваленту (більш достовірно, якщо збільшується $> 15\%$ і > 400 мл)
Варіабельність пікової швидкості видиху (ПШВ) при пікфлоуметрії двічі на день протягом 2 тижнів. Значне збільшення легеневої функції після 4 тижнів протизапального лікування	Середньодобова варіабельність ПШВ $> 13\%$
Позитивний тест з фізичним навантаженням	Різке зниження $ОФВ_1$ на $> 12\%$ від належних величин або ПШВ $> 15\%$
Надмірні коливання легеневої функції між візитами (менш надійне)	Зміна $ОФВ_1$ на $> 12\%$ або ПШВ $> 15\%$ між візитами (включаючи період респіраторних інфекцій)

Оцінка ФЗД за допомогою спірометрії у дітей дуже важлива як для діагностики, так і для моніторингу БА. Мінімальний вік для дітей, які можуть виконувати функціональні тести — 5-7 років. Визначення обструктивних порушень та їх зворотність у тестах з бронхолітиками, гіперреактивності бронхів можуть підтвердити діагноз БА. Але нормальні результати спіроме-

трії, особливо якщо вони проводяться у «асимптомних» дітей, не виключають діагноз БА. Наявність симптомів БА у дітей підвищує чутливість спірометричних тестів.

У дітей віком до 5 років можна проводити деякі нові тести функції легенів, які не потребують їхньої співпраці або можливості виконання маневру форсованого видиху (специфічна резистентність дихальних шляхів, імпульсна осцилометрія і вимірювання залишкового об'єму). Але ці тести не доступні для рутинної клінічної практики.

Бронхопровокаційні тести як прямі (метахолін, гістамін та ін.), так і непрямі (фізичне навантаження, холодне повітря, гіпертонічний розчин) розроблені та стандартизовані, однак у дітей вони часто не успішні, оскільки фармакологічні дози для дітей невизначено, що впливає на точність методики. Слід зазначити, що найбільш стандартизований тест з метахоліном має набагато нижчу чутливість за симптоми при діагностиці БА у дітей. Але негативний результат тесту з метахоліном у дітей, який має високу негативну прогностичну цінність, робить діагноз БА неможливим.

Прямі тести на ГЧБ більш чутливі, однак не специфічні. Непрямий тест з фізичним навантаженням бігом вважається найбільш фізіологічним у дітей. Існують різні протоколи бронхопровокаційного тесту з фізичним навантаженням: із застосуванням тредмілу (4,5 км/годину при зростанні навантаження 5-15% протягом останніх 4 хвилин), велоергометру (1,5-2 Вт/кг протягом 6 хвилин), повільного бігу (6-8 хвилин на відкритому повітрі, що повинно супроводжуватись збільшенням ЧСС до 85% від максимальної вікової норми при температурі повітря менше 25 °С і вологості менше 50%).

Більшість досліджень свідчать, що бронхопровокаційні тести не є основним функціональним методом підтвердження діагнозу БА у дітей, однак їх застосування має значення при певних сумнівних випадках.

Підвищена фракційна концентрація видихуваного оксиду азоту (FENO) не є ні чутливим, ні специфічним маркером БА, він також може спостерігатися у дітей без БА. FENO тісно асоціюється з еозинофільним запаленням дихальних шляхів, atopічним станом, віком.

Проведення шкірних проб із алергенами при відповідності з клінічними даними допомагають визначити індивідуальні фактори ризику, що є причиною астматичних симптомів у окремих пацієнтів. Визначення рівня алерген-специфічних IgE за інформативністю не перевищує достовірність результатів шкірних тестів і є дорожчим. Визначення загального IgE не має діагностичного значення для atopічного статусу. Негативні результати тестів не виключають діагноз БА у дітей. Існує невелика кількість дітей з так званою неатопічною БА, у яких шкірні тести з алергенами та алерген-специфічні

Таблиця 3

Клінічні ознаки альтернативних діагнозів у дітей з синдромом бронхообструкції

Перинатальний та сімейний анамнез	Можливий діагноз
Симптоми, що з'явилися з народження або були перинатальні проблеми легенів	Муковісцидоз, хронічні захворювання легенів недоношених; циліарна дискінезія; аномалії розвитку
Сімейний анамнез рідкого захворювання органів дихання, грудної клітки	Муковісцидоз, нервово-м'язові розлади
Важкі захворювання верхніх дихальних шляхів	Імунодефіцитні стани (ІДС); циліарна дискінезія
Симптоми і ознаки	
Стійкий вологий кашель	Муковісцидоз; бронхоектази; затяжний бронхіт; періодична аспірація; ІДС; циліарна дискінезія
Надмірне блювання	гастроезофагеальний рефлюкс (±аспірація)
Дисфагія	Проблеми з ковтанням (±аспірація)
Ядуха з запамороченням і периферичні поколювання	Гіпервентиляція/напади паніки
Стридор на вдиху	Патологія трахеї або гортані
Аномальний голос чи плач	Захворювання гортані
Осередкові ознаки в грудній клітці	Розвиток аномалій; постінфекційний синдром; бронхоектази, туберкульоз
Синдром барабанних паличок	Муковісцидоз; бронхоектази
Дослідження	
Осередкові або стійкі рентгенологічні зміни	Аномалії, пов'язані з розвитком, муковісцидоз; постінфекційні розлади; періодична аспірація; вдихання чужорідного тіла; бронхоектази, туберкульоз

IgE— негативні, а рівень загального IgE у межах норми або дещо підвищений. За даними деяких авторів неатопічна БА реєструється у 20-30% дітей, має більш тяжкий перебіг та формується у дітей до 7 років, а у дівчаток частіше в пубертатному віці.

Диференціальна діагностика. Респіраторні симптоми БА не є патогномічними для цього захворювання і можуть бути при інших станах і захворюваннях, що потребує виключення альтернативного діагнозу.

Клінічні симптоми, які вказують на альтернативний діагноз, представлено в табл. 3.

Лікування

Згідно з сучасними рекомендаціям основними принципами лікування дітей з БА є: розвиток партнерських відносин в ланцюгу «пацієнт–сім'я–лікар» (освітні заходи); визначення факторів ризику захворювання і усунення контакту з ними (елімінаційні заходи); оцінка, досягнення і моніторинг рівня контролю бронхіальної астми (фармакотерапія); алерген-специфічна імунотерапія при атопічному варіанті БА; лікування загострень БА (рівень доказовості А-В). Навчання пацієнтів та їхніх батьків спрямоване на підвищення знань щодо БА, зменшення фармакофобії, підвищення комплаєнсу і мають провідне значення в ефективності лікування дітей із БА. Рівень освітніх заходів повинен ґрунтуватися на вікових особливостях хворої дитини та важкості перебігу захворювання.

Елімінаційні заходи. Ідентифікація та уникнення контакту зі специфічними (алергенами) та неспецифічними тригерами — важливий елемент комплексної програми ведення пацієнтів з БА, оскільки ці фактори посилюють запальний процес дихальних шляхів.

Фармакотерапія БА. Метою фармакотерапії БА є досягнення хорошого контролю симптомів і підтримка нормального рівня активності; мінімізація ризику виникнення загострень, персистування брнхообструкції, побічних ефектів у майбутньому. При лікуванні БА, заснованому на контролі, фармакологічні і нефармакологічні методи терапії коригуються у рамках безперервного циклу, що включає оцінку, лікування та перегляд лікування із урахуванням відповіді на терапію (рис. 1).

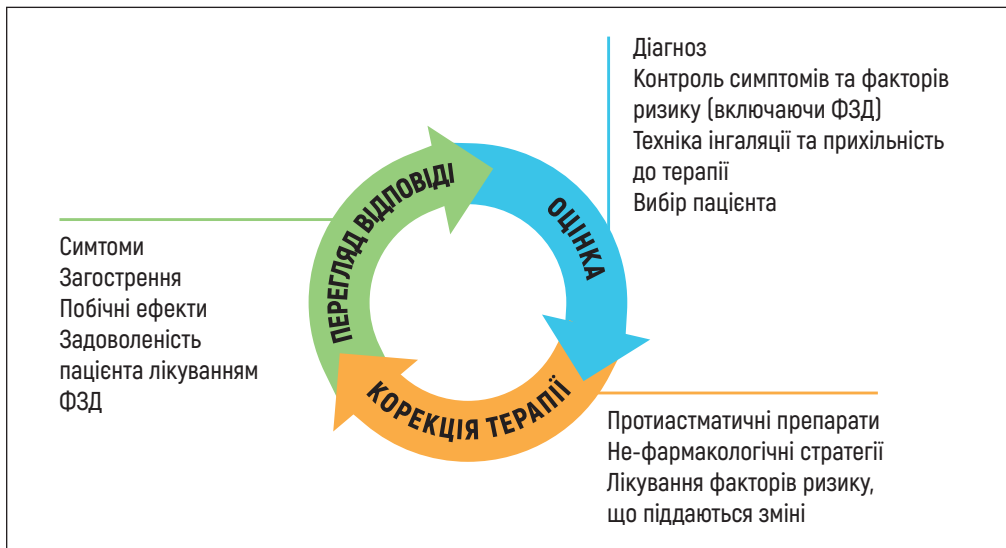


Рис. 1. Цикл ведення БА, заснований на контролі

Серед препаратів, що застосовують для лікування БА у дітей, виділяють:

Препарати невідкладної допомоги (швидкодіючі): (β_2 -агоністи короткої дії (КДБА)-сальбутамола сульфат) призначаються усім пацієнтам для застосування за потреби з метою купування бронхоспазму і супутніх йому симптомів, в тому числі при погіршенні перебігу БА або загостреннях, а також для короточасної профілактики бронхоспазму, викликаного фізичними вправами.

У разі недостатньої ефективності КДБА при загостренні БА їх комбінують з холінолітиком — іпратропію бромідом.

Контролюючі препарати використовуються для регулярної підтримуючої терапії (зменшують запалення дихальних шляхів, знижують загострення та майбутні ризики — загострення та погіршення показників функції зовнішнього дихання).

До контролюючих препаратів відносять:

Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІКС) є **препаратами вибору** в терапії дітей усіх вікових груп з персистуючою астмою будь-якого ступеня важкості. Рекомендований режим призначення — двічі на добу і однократне дозування при повному контролі.

Системні глюкокортикостероїди (СКС) (препарати вибору — преднізолон, метилпреднізолон) призначаються для усунення середньо-важких і важких нападів астми у мінімальних дозах протягом 3-5 днів та для контролю найбільш важкої астми (5 сходинок) подовженим курсом (один раз на добу щоденно або через день). В останньому випадку якомога раніше здійснюється відміна СКС і перехід на високі дози ІКС, комбінацію останніх з бронхолітиками пролонгованої дії.

Інгаляційні β_2 -агоністи тривалої дії (ТДБА) (сальметерол, формотерол) призначаються додатково в терапії часткової та неконтрольованої БА (натомість подвоєння дози ІГКС). Використовуються тільки в комбінації з ІГКС у дітей старше 5 років. Перевагу надають фіксованим комбінаціям (флютиказон/сальметерол або будесонід/формотерол). У дітей старше 12 років будесонід/формотерол рекомендовано як препарат невідкладної допомоги.

Антилейкотриєнові препарати (АЛТ) (монтелукаст) застосовують як монотерапію, альтернативу ІКС у лікуванні легкої персистуючої БА та вірус-індукованої бронхіальної обструкції. Або додатково призначаються до ІКС за відсутності належного контролю при лікуванні ІКС.

Моноклональні антитіла (анти-IgE (омалізумаб), анти-IL-5/5R) призначається як додаткова контролююча терапія при тяжкому перебігу БА, яка недостатньо контролюється, незважаючи на лікування відповідно до 5 сходинок терапії.

У дітей з БА рекомендованим є покроковий алгоритм призначення базисної терапії. Визначення об'єму базисної терапії для лікування БА у дітей проводять залежно від віку дитини та рівня контролю. Дітям з уперше встановленою БА або якщо дитина не отримувала лікування базисна фармакотерапія призначається починаючи з 2-го або 3-го кроку лікування протягом не менш 6 тижнів для оцінки відповіді на лікування. При адекватній відповіді на початкове лікування продовжують терапію в тому самому обсязі протягом 3 міс. для досягнення контролю над симптомами захворювання.

Діти, які отримують базисне лікування, потребують визначення рівня контролю. За відсутності повного контролю необхідно переглянути об'єм медикаментозної терапії для його досягнення. З цією метою необхідно визначити «сходінку» лікування (об'єм лікування, що отримує пацієнт) і призначити наступний — «сходінка вгору». При досягненні повного контролю впродовж не менше 3-х місяців лікування рекомендовано зменшити об'єм терапії («сходінка вниз»).

Сходінка 1 — Переважний варіант: Для дітей старше 12 років (підлітків) — низькі дози комбінації ІКС/формотерол за потреби або при необхідності перед фізичним навантаженням. Для дітей до 12 років — КДБА за потреби.

Інші варіанти. Для пацієнтів із ризиком загострень слід розглянути можливість регулярного застосування низьких доз ІКС на додаток до КДБА за потребою (для дітей 6-11 років) або додавання низьких ІКС щоразу, коли є потреба у КДБА (для дітей 6-11 років і підлітків).

GINA (2019) більше не рекомендує застосування КДБА як монотерапію БА у підлітків.

Сходінка 2 — Переважний варіант: регулярне застосування ІКС у низьких дозах плюс КДБА за потреби (для дітей та підлітків) або низькі дози комбінації ІКС/формотерол за потреби або при необхідності перед фізичним навантаженням (для підлітків).

Інші варіанти. АЛТ плюс КДБА за потреби або інтермітуючі курси ІКС (для дітей до 5 років); АЛТ плюс КДБА за потреби або додавання низьких ІКС щоразу, коли БА

Сходінка 3 — Два переважних варіанти: для підлітків — комбінація низьких доз ІКС/ТДБА як базисна терапія + КДБА за потреби або комбінація низьких доз ІКС/формотерол (будесонід або бекламетазон) як базисна, так і швидкодіюча терапія; для дітей 6-11 років — комбінація низьких доз ІКС/ТДБА як базисна терапія + КДБА за потреби або середні дози ІКС плюс КДБА при потребі. Для дітей до 5 років — подвоєння дози ІКС + КДБА за потреби.

Інші варіанти. Для підлітків — збільшення дози ІКС до середніх або поєднання низьких доз ІКС з АЛТ-препаратом (для дітей до 12 років). Дітей до 5 років, які не контролюються на сходинці 2-3, скерувати до дитячого алерголога чи пульмонолога.

Сходинка 4 — *Два переважних варіанти* для підлітків — комбінація середніх доз ІКС/ТДБА як базисна терапія + КДБА за потреби або комбінація низьких доз ІКС/формотерол (будесонід або бекламетазон) як базисна, так і швидкодіюча терапія; для дітей 6-11 років — комбінація середніх доз ІКС/ТДБА як базисна терапія + КДБА за потреби, а також скерувати для консультації дитячого алерголога чи пульмонолога.

Інші варіанти. Для підлітків — збільшення доз ІКС до високих або додавання до середніх доз ІКС ТДБА чи антилейкотриєнового препарату (для дітей 6-11 років) + КДБА при потребі. У дітей до 5 років — розглянути збільшення частоти або застосування інтермітуючих курсів ІКС або додавання АЛТ з обов'язковим консультуванням спеціаліста.

Сходинка 5 — *Переважний варіант:* направлення на обстеження до фахівця (для розгляду фенотипу) і можливості додаткового лікування.

Варіанти лікування, які слід розглядати на сходинці 5 (якщо вони ще не застосовувались):

- збільшення до високих доз ІКС/ТДБА;
- анти-IgE (омалізумаб), рекомендується для пацієнтів старше 6 років з середньо-тяжкою та тяжкою алергічною БА, яка не контролюється лікуванням на сходинках 4-5;
- додавання низьких СКС з моніторингом побічних ефектів.

Лікування загострень БА. Загострення бронхіальної астми — це епізод, який характеризується прогресуючим збільшенням симптомів задишки, кашлю, свистячого дихання або скутості грудної клітки і прогресуючим зниженням функції легень, які відрізняються від звичайного стану пацієнта та вимагають змін у лікуванні. Загострення можуть трапитись як у пацієнтів з уже встановленим діагнозом астми, так у першому прояві. Загострення, як правило, розвиваються у відповідь на вплив зовнішніх факторів (вірусні інфекції дихальних шляхів, пилок або забруднення повітря) та/або внаслідок низької прихильності до лікування (прийому контролюючого препарату). Але у деяких пацієнтів вони розвиваються і без впливу цих факторів. Тяжкі загострення можуть траплятись у пацієнтів з легкою або добре контрольованою астмою.

Лікування загострення проводиться залежно від його важкості, під контролем показників важкості стану, моніторингу легеневої функції (у дітей старших за 5 років), частоти дихання і серцевих скорочень. Діти з легким та середньої важкості загостренням можуть лікуватись амбулаторно під

наглядом дільничного лікаря і лікаря спеціаліста (дитячого алерголога чи пульмонолога). Тяжке загострення потенційно загрожує життю пацієнта і потребує госпіталізації.

Невідкладна допомога дітям у гострому періоді незалежно від ступеня важкості починається з повторних інгаляцій КДБА за допомогою небулайзера або дозованого аерозольного інгалятора зі спейсером. Діти підліткового віку як препарат невідкладної терапії можуть застосовувати формотерол/будесонід (4,5/80 чи 4,5/160 мкг).

Алгоритми ведення хворих на догоспітальному та госпітальному етапах лікування загострень БА представлено на рис. 2, 3.

Немедикаментозні методи лікування. Доказів на підтримку будь-яких рекомендацій із альтернативної медицини недостатньо. Іонізація повітря не рекомендована для лікування бронхіальної астми у дітей. Дихальна гімнастика за Бутейко може покращувати контроль симптомів бронхіальної астми. Оскільки фізична підготовка покращує показники серцево-легеневої діяльності, її слід розглядати як частину загального підходу до поліпшення способу життя та реабілітації при БА з відповідними запобіжними заходами, що рекомендуються при фізичних навантаженнях, які індукують астму. У складних випадках БА у дітей важливу роль може відігравати сімейна терапія як доповнення до медикаментозної.

Профілактика

Існуючі методи первинної та вторинної профілактики мають низький рівень доказовості. Основні рекомендації щодо профілактики алергічних захворювань, в т.ч. БА, стосуються переваг природних полів і грудного вигодовування, уникнення впливу тютюнового диму під час вагітності і після народження, невикористання антибіотиків широкого спектру дії під час першого року життя дитини.

Первинна профілактика БА проводиться у дітей групи ризику (спадкова схильність до атопії у сім'ї; наявність латентної сенсибілізації до алергенів; еозинофілія; прояви харчової алергії, атопічного дерматиту, алергічного риніту; поствакцинальні реакції алергічного генезу; медикаментозна алергія; синдром візінгу). Цим дітям рекомендовано винятково грудне вигодовування не менш 4-6 місяців. Гіпоалергенне харчування для вагітних і жінок, які годують груддю, не рекомендовано як стратегія первинної профілактики алергії у дітей.

Дітям і жінкам, які годують груддю, рекомендовано запобігати контакту з тютюновим димом (в т.ч. пасивне куріння) для зменшення ризику алергії, візінгу чи бронхіальної астми у дітей.

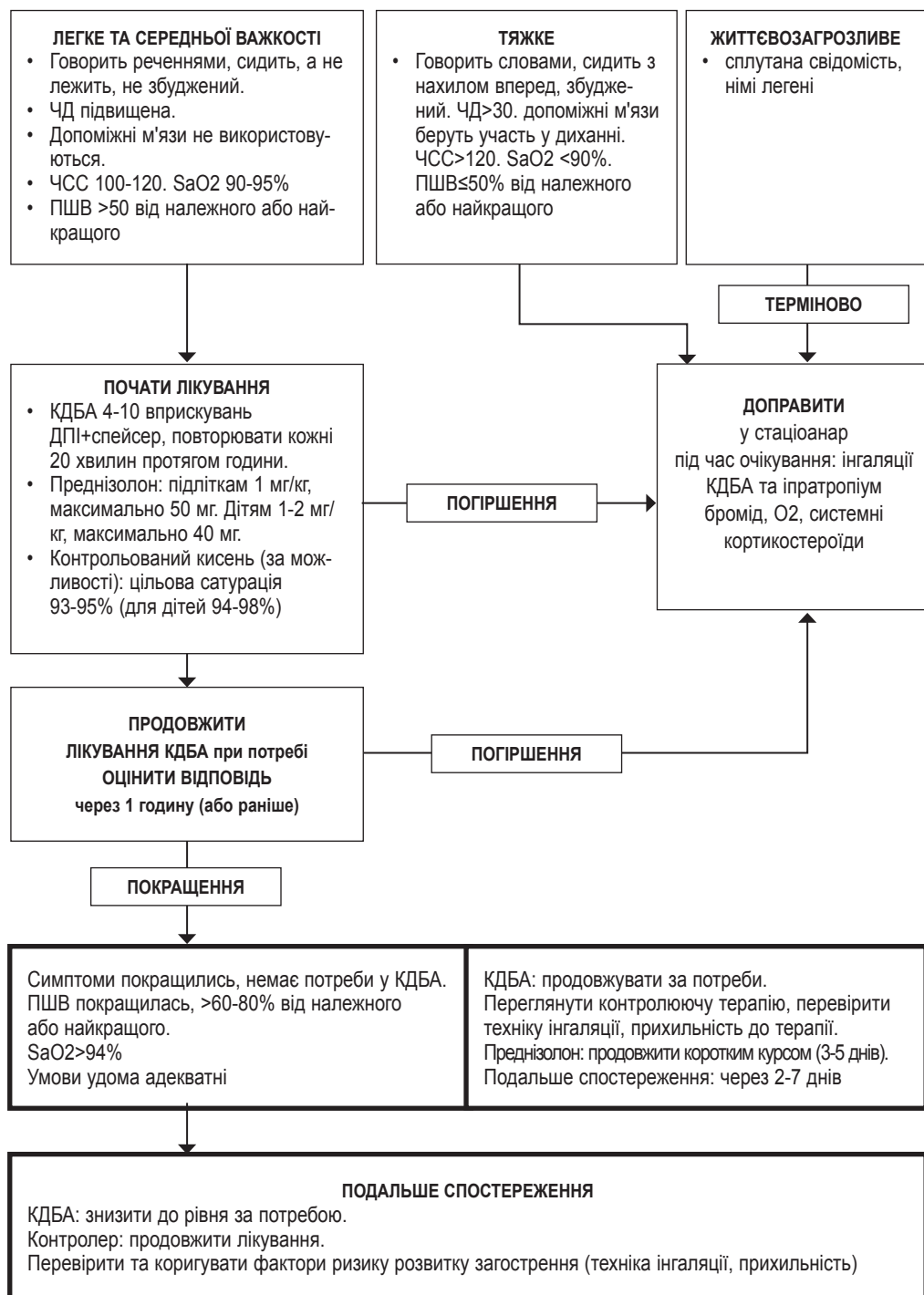


Рис. 2. Алгоритм ведення дітей шкільного віку з БА на догоспітальному етапі

БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ДІТЕЙ

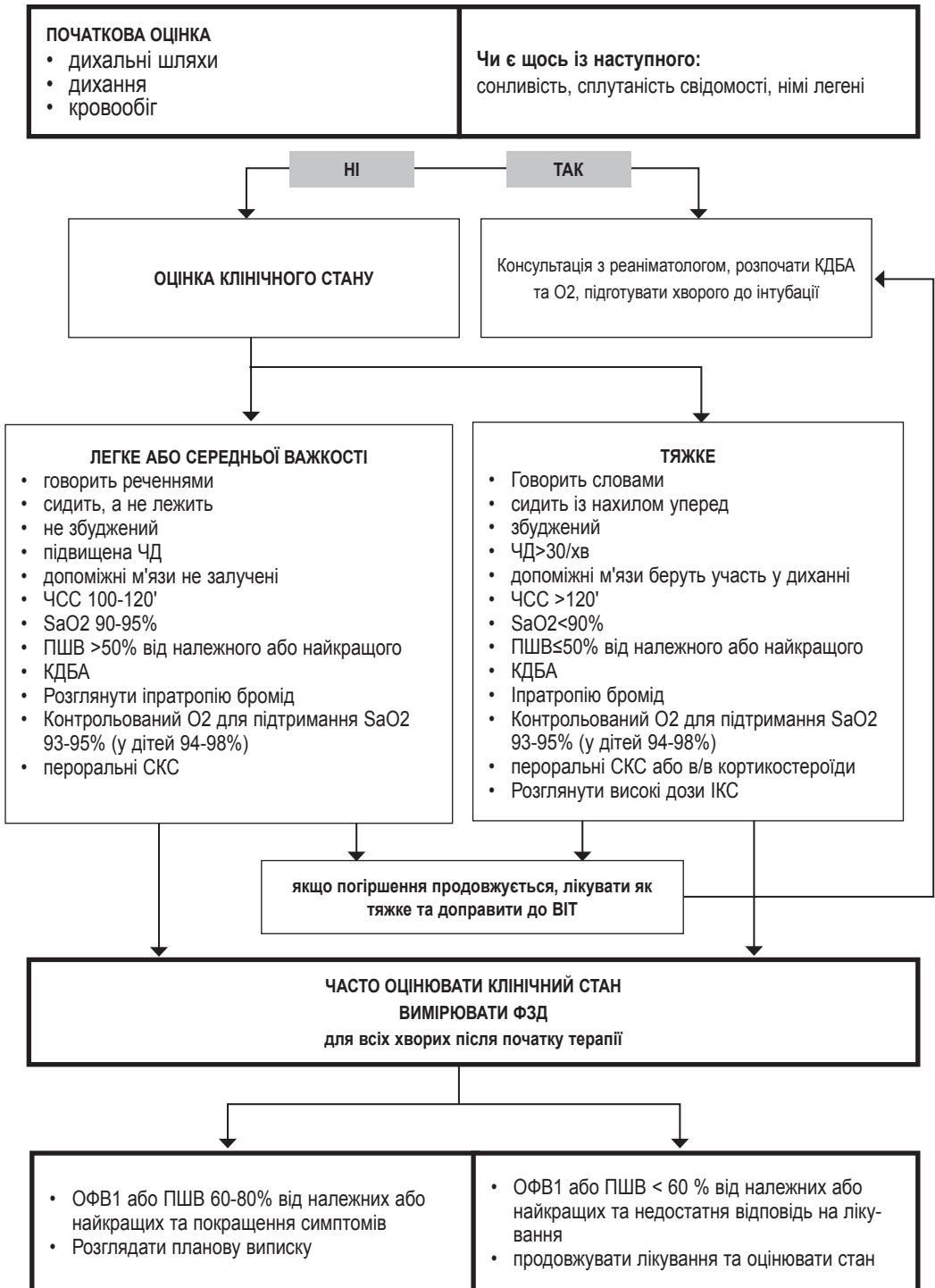


Рис. 3. Алгоритм лікування дітей шкільного віку з БА на госпітальному етапі

Рекомендовано проведення профілактичних заходів: застосування спеціального покриття на ліжку, прання постільної білизни при температурі $> 55^{\circ}\text{C}$, застосування акарицидів, усунення з приміщення килимових покриттів, м'яких іграшок з метою зменшення експозиції алергенів хатнього пилу для дітей дошкільного віку, що асоційовано з ризиком формування побутової сенсibiliзації та БА.

Профілактичні щеплення у дітей не підвищують ризик формування БА. Бронхіальна астма у дітей не є протипоказом для профілактичних щеплень.

Метою вторинної профілактики БА у дітей є запобігання загостренням, що обтяжують перебіг захворювання, зумовлюють ускладнення, інвалідизацію і призводять до летальності. Визначення та усунення контакту з причинним алергеном складає основу профілактичних заходів у хворого на БА. Оскільки вірусна інфекція є одним з найчастіших тригерів БА у дитячому віці й у дорослих пацієнтів, необхідно не тільки уникати контакту з хворими на ГРВІ, а й використовувати весь комплекс заходів щодо загартування, зміцнення резистентності до інфекції. Позитивний ефект може бути одержаний за допомогою щеплення проти грипу, пневмококу.

Дітям із бронхіальною астмою, які мають надмірну вагу, рекомендовано її зниження для покращення контролю за захворюванням.

Прогноз захворювання залежить від тяжкості перебігу та стану легеневої функції. У 5-10% дітей з БА захворювання може мати несприятливий прогноз із формуванням тяжких форм, які є причиною інвалідизації хворих. Бронхіальна астма, яка має початок у дитячому віці, у 60-80% хворих персистує протягом усього життя. До факторів високого ризику персистування БА, що визначають прогноз захворювання протягом життя, відносять тяжкість перебігу хвороби у пубертатному віці, жіночу стать, надмірну масу тіла. У 30-50% дітей з БА, особливо у хлопчиків у пубертатному віці, може наступити спонтанна тривала ремісія захворювання.

Список використаних джерел

1. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. [та ін.] Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей. Перинатология и педиатрия. 2011;1(45):8-10.
2. Eleanor M. Dunican, John V. Fahy. The Role of Type 2 Inflammation in the Pathogenesis of Asthma Exacerbations. AnnalsATS. 2015;12 (2):144-149.
3. Global strategy for asthma management and prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org [Accessed 09th August 2019].
4. Global atlas of asthma, 2013. Available from: www.eaaci.org [Accessed 09th August 2019].
5. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. Available from: www.globalasthmareport.org [Accessed 09th August 2019].
6. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrickc AM Severe asthma in children. J Allergy Clin

- Immunol Pract. 2014;2(5):489–500.
7. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int.* 2008;57:1–10.
 8. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45–56.
 9. Makoto Kudo, Yoshiaki Ishigatsubo, Ichiro Aoki Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology. Virology.* 2013;4:1–16.
 10. Maria R. Bonsignore, Mirella Profita, Rosalia Gagliardo, Loredana Riccobono, Giuseppina Chiappara, Elisabetta Pace, Mark Gjomarkaj. *European Respiratory Review.* 2015;24:30–39.
 11. Olin J Tod, Wechsler Michael E. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment *BMJ* 2014;349:g5517.
 12. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy* 2015;45:21–31.
 13. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(14):1723–1735.
 14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma, 2019. Available from: www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf [Accessed 09th August 2019].
 15. Tai A, Roberts M, Clarke N, Gibson A-M, Wilson J, Robertson F. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;133(6):1572–1578.
 16. Uphoff E.P., Bird P.K., Anto J.M. et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res.* 2017;3(3).

БРОНХОЛЕГЕНЕВА ДИСПЛАЗІЯ

Л. І. Нікуліна

Визначення

Бронхолегеневу дисплазію (БЛД) визначають як хронічне захворювання легень, основною діагностичною ознакою якого є стійка і тривала залежність дитини від призначення додаткового кисню (табл. 1). Типово така залежність (потреба призначати додатковий кисень, щоб підтримати мінімально прийнятний рівень SpO₂ у скоригованому віці 36 тиж. або у постнатальному віці 56 днів) поєднується з наявністю хронічних дихальних розладів, які виникли в перші дні після народження дитини. БЛД також називають хронічною хворобою легень передчасно народжених дітей.

Епідеміологія

Сучасний показник захворюваності значно недоношених новонароджених на БЛД становить 25–35%. Останніми роками істотно зменшилась частота тяжких форм захворювання. Водночас БЛД є найпоширенішою медичною проблемою у групі екстремально недоношених новонароджених, які вижили. Її частота коливається від 13 до 74% у дітей з терміном гестації < 26 тиж., і від 86 до 100% у немовлят з терміном гестації < 24 тиж. Летальність протягом перших 3 міс. життя коливається у межах 14–36%, а на першому році життя становить близько 10%.

Етіологія

Класично розвиток захворювання пов'язували зі шкідливою дією високих концентрацій кисню і ШВЛ на незрілі легені. Сьогодні відомо, що БЛД є поліетіологічним захворюванням, виникнення якого може бути пов'язаним з: передчасним народженням; фетальною інфекцією; дією медіаторів запалення; оксидантним стресом; антенатальним призначенням стероїдів; ураженням легень, спричиненим вентиляцією, постнатальними інфекцією і/або запаленням; клінічно маніфестною відкритою артеріальною протокою; неадекватним харчуванням, генетичними факторами і порушенням сигнальної функції факторів росту. У сучасних умовах немовлята з найвищим ризиком виникнення БЛД народжуються при терміні гестації < 28 тиж., оскільки саме в цей період починаються паралельні процеси альвеоляризації дистальних легневих мішечків і формування альвеолярної капілярної сітки. У частини екстремально недоношених

немовлят захворювання розвивається, незважаючи на відсутність попередніх тяжкого РДС, потреби у високих концентраціях кисню або ШВЛ.

Таблиця 1

Визначення, діагностичні критерії і класифікація БЛД

Гестацій- ний вік	Легка БЛД	БЛД середньої тяжкості	Тяжка БЛД
< 32 тиж. ≥ 32 тиж.	Додатковий кисень (мінімум 28 днів) На повітрі у СВ 36 тиж. або на момент виписки На повітрі у ПВ 56 днів або на момент виписки	Додатковий кисень (мінімум 28 днів) $\text{FiO}_2 < 30\%$ у СВ 36 тиж. або на момент виписки $\text{FiO}_2 < 30\%$ у ПВ 56 днів або на момент виписки	Додатковий кисень (мінімум 28 днів) $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ або ДП у СВ 36 тиж або на момент виписки $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ з або без ДП у ПВ 56 днів або на момент виписки

Примітки: СВ — скоригований вік; ПВ — постнатальний вік; ДП — дихальна підтримка із застосуванням позитивного тиску в дихальних шляхах.

Патогенез

Факт первинного ураження легень є не завжди очевидним на момент народження дитини. Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів, а також протеолітичних ферментів та їх інгібіторів, що виникає внаслідок дії етіологічних чинників, ушкоджує незрілі легені.

У частини дітей легенева тканина нормально відновлюється (резолуція ураження), тоді як у решти розвиваються аберантні репаративні процеси з порушеннями альвеоляризації і судинного розвитку, що і визначає формування БЛД. Особливості вивільнення цитокінів і реакції незрілих легень на дію шкідливих чинників визначаються відмінностями між алелями генів, що зумовлюють генетичну схильність до виникнення цього захворювання. Відповідно до сучасних уявлень формування БЛД протягом неонатального періоду трансформується у хронічну хворобу легень (рис. 1).

Патоморфологія. Порівняно з досурфактантною ерою у легенях сучасних немовлят, які помирають від БЛД, виявляють мало змінені або нормальні дихальні шляхи, менше фіброзної тканини та більш рівномірне наповнення повітрям. Але цим легеням притаманна порушена септація зі зменшенням кількості і збільшенням розмірів альвеол, а також недостатня кількість і змінена структура легневих капілярів, що може призводити до легеневої гіпертензії.

Класифікація. Клінічно розрізняють тяжку, середньої тяжкості і легку форми захворювання (табл. 1).



Рис. 1. Складові патогенезу хронічної хвороби легень

Примітка: СВ — скоригований вік.

Клінічна картина

БЛД типово виникає у немовлят, які потребували лікування з використанням ШВЛ у ранньому неонатальному періоді і/або були залежними від призначення додаткового кисню у перші 2 тиж. життя. Показанням для цього найчастіше є дихальна недостатність, спричинена РДС, пневмонією або слабкими самостійними дихальними зусиллями. Можливість розвитку БЛД передбачають, якщо потреба ШВЛ і киснева залежність зберігаються довше 10–14 дня життя. Водночас у найменших новонароджених захворювання може характеризуватись атиповим перебігом із повільним, але прогресуючим погіршенням функції легень, незважа-

ючи на відсутність значного легеневого захворювання у перші дні життя («нова» БЛД) і потреби у ШВЛ.

У найважчих випадках домінує значне ушкодження дихальних шляхів із формуванням бронхомалії, що може спричинити тяжку бронхообструкцію, особливо під час епізодів неспокою або підвищення внутрішньогрудного тиску. Клінічно важливим є також синдром легеневої гіпертензії, основна причина виникнення якого — порушений розвиток легеневих судин. У дітей з тяжким перебігом захворювання можуть утворюватися анастомози між малим і великим колами кровообігу, що підсилює легеневу гіпертензію. Наслідком цього ускладнення є правосерцева недостатність із кардіомегалією, гепатомегалією і затримкою рідини.

У більшості немовлят, які вижили з БЛД, з віком спостерігається поступове покращення функції легень і рентгенологічної картини, що дозволяє припинити ШВЛ, СРАР або кисневу терапію. У багатьох з них після екстубації протягом тривалого часу зберігаються ретракції і тахіпное, вислуховуються бронхіальне дихання і хрипи. Можливе неодноразове виникнення лобарних або сегментарних ателектазів, спричинених обструкцією дихальних шляхів секретом.

Унаслідок хронічної дихальної недостатності діти з БЛД часто потребують тривалого харчування через зонд, а також відстають у фізичному і психомоторному розвитку.

Діагностика

Діагноз БЛД клінічно виставляють після 28-го дня життя на підставі встановленого факту стійкої і тривалої залежності новонародженого від кисню (табл. 1). Відповідно до представлених критеріїв сучасний діагноз БЛД не вимагає даних анамнезу дитини про тяжке захворювання легень або лікування з використанням ШВЛ у неонатальному періоді, якихось певних змін на рентгенограмі або інших «діагностичних» результатів додаткових обстежень і має бути встановлений на момент первинної виписки немовляти з лікарні.

Водночас це захворювання має описані типові клінічні особливості перебігу і *рентгенографічно* може характеризуватись формуванням негомогенних змін легеневої тканини з ділянками підвищеної і зниженої прозорості, а також численними вогнищами ущільнень різного розміру, які поширюються до периферії легень. Натомість, в екстремально недоношених немовлят з « новою » БЛД протягом тривалого часу може виявлятися незначне, але дифузне зниження прозорості легеневих полів.

У сумнівних випадках для виключення природжених вад розвитку легень може бути показана комп'ютерна томографія легень.

Немовлятам з БЛД, стан яких не покращується або погіршується, показані також електрокардіографічне й ехокардіографічне обстеження, а також консультація дитячого кардіолога. Ці дослідження можуть виявити легеневе серце і/або легеневу гіпертензію з типовими гіпертрофією правого шлуночка, підвищення тиску в легеневій артерії з відхиленнями осі серця вправо, збільшенням систолічних інтервалів, потовщенням стінки й аномальною геометрією правого шлуночка.

Диференціальна діагностика. Діагноз БЛД ґрунтується на зазначених критеріях, але киснева залежність є неспецифічною ознакою. Це визначає необхідність враховувати інші потенційні причини порушення функції легень, клінічна маніфестація яких може нагадувати БЛД. Перелік таких захворювань включає природжені хвороби серця, легеневу лімфангіектазію, пневмонію, сепсис, муковісцидоз, природжений дефіцит протеїну сурфактанту (SP)-В тощо.

Лікування в більшості випадків є симптоматичним. Немовлята з БЛД тривало перебувають на кисневій терапії і можуть вимагати повторних застосувань ШВЛ. Процес відлучення немовляти з БЛД від ШВЛ можна полегшити завчасним призначенням метилксантину. Зменшити потребу повторних інтубації і ШВЛ у найменших немовлят можна за допомогою назальної методики СРАР або назальної (неінвазійної) ШВЛ. Щоб уникнути токсичної дії кисню, потрібно якомога скоріше зменшувати його концентрацію у газовій суміші, водночас постійно контролюючи оксигенацію крові дитини і підтримуючи PaO_2 на рівні, достатньому для забезпечення оксигенації тканин, запобігання розвитку легеневої гіпертензії і формуванню легеневого серця (SpO_2 –90–95% і PaO_2 — між 50 і 70 мм рт. ст.). Важливо також підтримувати відносно нормальний вміст гемоглобіну в крові (не менше 80 г/л), максимально обмежуючи її кількість, забрану на дослідження і переливаючи за потреби еритромасу.

Призначення рідини обмежують мінімальною потребою. Водночас забезпечення калоріями й основним нутрієнтами має відповідати підвищеному рівню метаболізму і потребам росту. Зокрема, найменшим дітям із БЛД потрібно 130–140 ккал/кг/добу, щоби забезпечити потреби росту. Використання спеціальних продуктів харчування, призначених для мало-вагових немовлят, насамперед, збагаченого грудного молока, є надзвичайно важливим. Щоб запобігти розвитку рахіту й остеопенії недоношених, додатково призначають препарати кальцію, фосфору і вітамін D.

Препарати для інгаляційної терапії новонароджених

Групи	Препарати	Дозування
β-адреноміметики	Сальбутамол (розчин для інгаляцій)	0,1–0,5 мг/кг кожні 6 год., через небулайзер
	Сальбутамол (аерозоль для інгаляцій дозований)	По 1 інгаляції (0,1 мг) кожні 6–8 год.
М-холіноблокатор	Іпратропію бромід (розчин для інгаляцій)	75–175 мкг кожні 6–8 год., через небулайзер
	Іпратропію бромід (аерозоль для інгаляцій дозований)	По 1 дозі (0,2 мг) кожні 6–8 год.
β-адреноміметики + М-холіноблокатор	Беродуал (розчин для інгаляцій)	50 мкг фенотеролу, 25 мкг іпратропію броміду на 1 кг маси тіла (1 крапля на кг), кожні 6–8 год., через небулайзер
	Беродуал (аерозоль для інгаляцій дозований)	По 1 дозі кожні 6–8 год.
Інгаляційні глюкокортикоїди	Будесонід (розчин для інгаляцій)	400 мкг на добу, 1–2 рази, через небулайзер
	Беклометазон (аерозоль для інгаляцій дозований)	по 50 мкг 1–2 вдихи кожні 12 год.
	Флутиказон (аерозоль для інгаляцій дозований)	По 50 мкг, 1–2 вдихи кожні 12 год.

Застосування діуретиків (фуросемід, хлоротіазид (гіпотіазид) у комбінації зі спіронолактоном [верошпіроном]) може поліпшити податливість легень і зменшити їх резистентність, однак не обов'язково вплине на газообмін. Водночас призначення цих ліків не впливає на кінцеві результати лікування немовлят з БЛД.

Бронходилататори — такі, як β-адреноміметики (сальбутамол, ізопротеренол, метапротеренол, ізетарин тощо), або антихолінергічні засоби (іпратропіуму бромід) використовують у випадках гострого погіршення прохідності дихальних шляхів. Ці препарати призначають інгаляційно (табл. 2).

Дітям із найтяжчим ураженням легень (потреба ШВЛ і додаткового кисню) після 7 дня життя можуть призначатись *стероїди* (дексаметазон або гідрокортизон). За відсутності додаткових показань тривалість стероїдної терапії обмежують мінімальним періодом (до 7–10 днів). Інгаля-

ційне використання стероїдів рутинно не рекомендується через недоведену ефективність.

У деяких випадках (ризик формування легеневого серця) можуть використовуватись специфічні легеневі вазодилататори (блокатори кальцієвих каналів, інгаляційний оксид азоту, інгібітор фосфодіестерази (силденафіл), простациклін, антагоністи ендотеліну-1 тощо). Водночас ефективність і безпека всіх цих препаратів продовжують вивчатися, а тому вони не рекомендуються для рутинного застосування.

Планування виписки. Основні критерії, які визначають можливість виписки немовляти з БЛД з лікарні, включають: стійкі показники кисневої сатурації і відсутність апное протягом принаймні 2 останніх тижнів, відсутність змін у лікуванні за останній тиждень, повний об'єм ентерального харчування, готовність батьків доглядати за дитиною і, за потреби, надати їй реанімаційну допомогу, можливість огляду дитини медичним працівником наступні 2–3 дні.

Профілактика

Профілактика передчасних пологів і РДС.

Уникання впливу відомих чинників ризику, насамперед, інтубації трахеї і ШВЛ з «жорсткими» параметрами, тривалої ШВЛ і високих концентрацій кисню; забезпечення контролю призначення рідини й адекватного харчування.

Використання нових технологій дихальної підтримки у комбінації з сурфактантною терапією, сучасних стратегій профілактики ураження легень (малоінвазивне введення сурфактанту, неінвазивні методи ДП, нові методи ШВЛ, високочастотна вентиляція тощо).

Раннє призначення метилксантинів і вітаміну А (5000 МО внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 4 тиж.).

Годування збагаченим грудним молоком.

Фармакологічне або хірургічне закриття відкритої артеріальної протоки не зменшує ризику виникнення БЛД.

Доказів також поки що недостатньо, щоб рекомендувати профілактичне призначення азитроміцину.

Прогноз. Немовлята з найважчими формами ураження легень можуть померти від прогресуючої дихальної недостатності, легеневого серця або гострих ускладнень, насамперед, інфекцій.

Виникнення і розвиток БЛД визначає також підвищену респіраторну захворюваність протягом першого року життя, яка є частою причиною повторних госпіталізацій. Оскільки особлива небезпека пов'язана з рес-

піраторно-синцитіально вірусною (РСВ) інфекцією, її специфічна профілактика є надзвичайно важливою.

Специфічна профілактика РСВ-інфекції у дітей з БЛД і гестаційним віком < 32 тиж. здійснюється за допомогою препарату, що містить моноклональні антитіла до РСВ (Palivizumab). Препарат уводять у дозі 15 мг/кг внутрішньом'язово 1 раз на місяць під час РСВ-сезону (листопад — квітень) — 5 доз максимум. Якщо таке немовля виписується з лікарні додому під час цього періоду, першу дозу вводять перед випискою. Кількість курсових профілактичних доз буде залежати від моменту виписки (4 дози для виписаних у грудні; 3 — у січні; 2 — у лютому, 1 — у березні). На другому році життя відповідна профілактика показана лише дітям з БЛД і гестаційним віком < 32 тиж., які потребували лікування цього захворювання (додатковий кисень, бронходилататори, діуретики або стероїди) протягом 6 міс. перед початком РСВ-сезону (листопад — квітень; максимум 5 доз).

БЛД є також незалежним чинником ризику несприятливих віддалених неврологічних наслідків. Наявність БЛД у немовлят масою тіла при народженні 500–1000 г пов'язана з удвічі вищою захворюваністю ЦНС у скоригованому віці 18 тиж. Було також встановлено залежність між тривалою госпіталізацією або ШВЛ і затримкою розвитку дитини в майбутньому.

Видатки, пов'язані з лікуванням і реабілітацією дитини з БЛД, поступають лише вартості лікування пацієнта з бронхіальною астмою.

Список використаних джерел

1. Ambalavanan N., Walsh M., Bobashev G. et al. Intercenter Differences in Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2011;127(1):106–116.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2006;117:1444
3. Bhandari A., Bhandari V. Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric*. 2009;123(6):1562–1573.
4. Doyle L. W., Faber B., Callanan C. et al. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108–113.
5. Ozdemir R., Erdevi O., Dizdar E. A. et al. Clarithromycin in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in *Ureaplasma urealyticum* — Positive Preterm Infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):1496–1501.
6. Nowadzky T., Pantoja A., Britton J. R. Continuous Positive Airway Pressure, A Potentially Better Practice, Reduces the Use of Mechanical Ventilation Among Very Low Birth Weight Infants With Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(6):1534–1540.
7. Geary C., Caskey M., Fonseca R. et al. Decreased Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia After Early Management Changes, Including Surfactant and Nasal

- Continuous Positive Airway Pressure Treatment at Delivery, Lowered Oxygen Saturation Goals, and Early Amino Acid Administration: A Historical Cohort Study. *Pediatric*. 2008;121(1):89–96.
8. Harling A., Beresford M., Vince G. et al. Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:401.
9. Benders M., Bos A., Rademaker C. et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:163.
10. Singh N., Hawley K. L., Viswanathan K. Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactants for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric*. 2011;128(6):1588–1595.
11. Singh N., Hawley K. L., Viswanathan K. Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactants for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric*. 2011;128(6):1588–1595.
12. Fitzgerald D. A. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009;10:143–147.
13. Lavoie P. M., Pham C., Jang K. L. Heritability of Bronchopulmonary Dysplasia, Defined According to the Consensus Statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics*. 2008;122(3):479–485.
14. Wynn J., Cornell T. T., Wong H. R. et al. Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics*. 2010;125(5):1031–1041.
15. Higgins R., Raju T., Perlman J. et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* — 2006;148: 170.
16. Levesque B. M., Kalish L. A., LaPierre J. et al. Impact of Implementing 5 Potentially Better Respiratory Practices on Neonatal Outcomes and Costs. *Pediatrics*. 2011;128(1):218–226.
17. Johnson B., Ades A. Johnson B. Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2005;32(4).
18. Castro J., Hernandez A., E. Domenech et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to Phenobarbital. *Neurology Lancet*. 2003;361:736.
19. Kamath B. D., MacGuire E. R., McClure E. M. et al. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *Pediatrics*. 2011;127(6):1139–1146.
20. Kamath B. D., MacGuire E. R., McClure E. M. et al. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *Pediatrics*. 2011;127(6):1139–1146.
21. Bassler D., Choong K., McNamara P., Kirpalani H. et al. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate*. 2006;89(1).
22. Papile L. A. Systemic Hypothermia. — A «Cool» Therapy for Neonatal Hypoxic — Ischemic Encephalopathy [Editorial]. *N Engl J Med*. 2006;353:1619.
23. Walsh-Sukus M., Tyson J., Wright L. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide practice variations and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:4.
24. Sandri F., Plavka R., Ancora G. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2010;125(6):1402–1409.
25. Dunn M. S., Kaempf J., A. de Klerk et al. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5):1069–1076.

ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ У ДІТЕЙ

М.Ф. Денисова

Однією з актуальних медико-соціальних проблем дитячої гастроентерології були і залишаються запальні захворювання кишечника (ЗЗК), серед яких виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона (ХК) є найбільш значущими внаслідок відсутності, насамперед, даних щодо етіології захворювань.

Виразковий коліт — дифузне запальне захворювання товстої кишки, при якому первинно пошкоджується слизова оболонка прямої кишки з подальшим поширенням процесу в проксимальному напрямку.

ВК зустрічається у дітей усіх вікових груп, тобто його перебіг доводиться на ті періоди дитинства, коли відбувається диференціювання побудови внутрішніх органів, формуються поведінкові й інтелектуальні та психологічні особливості дитини, відбувається значна перебудова ендокринної системи організму. Виходячи з наведеного, стає зрозумілим втягування у патогенний процес багатьох систем і органів хворої дитини, що істотно обтяжує перебіг самого ВК і має негативний вплив на ефективність його лікування.

Перші описи виразкового коліту, засновані на зіставленні клінічних проявів захворювання і даних аутопсій, наведені К. Rokitansky та Samuel Wilks (1859).

У подальшому великий внесок у вивчення виразкового коліту зробили Алексєєв Г.А. (1927), Chron A.B. (1925) й особливо Zochart-Mummery (1905), який уперше дав прижиттєвий опис структурних змін товстої кишки при проведенні ректосигмоскопії, а також E. Stierlin і R. Kienbock (1913), які навели рентгенологічну картину виразкового коліту.

Перші описи ВК у дітей було дано Helmholtz H.F. в 1923 р.

В Україні фундатором вчення про виразковий коліт у дітей є наш учитель — академік О.М. Лук'янова.

Дотепер проблема виразкового коліту привертає все більшу увагу дослідників різного профілю — клініцистів, морфологів, мікробіологів, патофізіологів, фармакологів, що буде сприяти розвитку фундаментальних досліджень з проблеми патогенезу цієї складної хвороби.

Захворюваність виразковим колітом у дорослих у всьому світі зростає з кожним роком. Розповсюдженість ВК становить 50-230 випадків на

100 тис. населення. Щорічний приріст хворих ВК у світі — 5-20 випадків на 100 тис. населення. Епідеміологічні дослідження у США показали, що у білого населення ВК зустрічається у 3-5 разів частіше, ніж у афроамериканців, у євреїв — у 3,5 раза частіше, ніж у осіб неєврейської національності. Смертність від запальних захворювань кишечника, в тому числі від ВК, становить у світі 6 випадків на 1 млн населення. Поширеність ВК вища в північних широтах і на заході. Захворюваність і поширеність ВК в Азії нижча, проте збільшується.

Останнім часом у деяких країнах є тенденція до збільшення захворюваності виразковим колітом і в дитячому віці. Захворюваність ВК у дітей коливається від 1 до 4 випадків на 100 000 жителів у Північній Америці і Європі, що становить приблизно 15-20% від хворих ВК різного віку.

Етіологія та патогенез

За сучасними уявленнями ВК розглядається як багатофакторне захворювання, у формуванні якого провідну роль відіграють генетична схильність, дефекти вродженого й адаптаційного імунітету, порушення бар'єрної функції кишечника, складу мікробіоти, а також фактори навколишнього середовища.

Етіологічні фактори. Дотепер не виявлено етіологічних факторів, що викликають розвиток запальних захворювань кишечника, в тому числі й ВК. У генезі захворювання обговорюють роль різних інфекційних агентів. Так, під час епідеміологічних досліджень, що проводилися у Великій Британії, виявлено, що епідемічний паротит, перенесений у віці до 2 років, статистично достовірно пов'язаний з більшою частотою згодом захворюваністю ВК. Дослідження у Північній Кароліні (США) продемонстрували аналогічні результати: отримана залежність ймовірності розвитку ВК із загальною частотою перенесених цими хворими дитячих інфекцій. Ймовірно, вплив різних мікроорганізмів, зокрема патогенної мікрофлори кишечника, можна розглядати як тригер, що призводить до спотвореної імунної відповіді організму.

Генетичні фактори. Роль генетики у формуванні ВК базується на відомих даних про сімейні випадки цієї патології, підтверджених епідеміологічними дослідженнями. Показано, що відносний ризик розвитку ВК у дітей із сімей, де хоча б один із батьків страждає цим захворюванням, в 10-15 разів вище, ніж у загальній популяції.

Є всі підстави вважати, що тип класів HLA I і II фенотипічно визначають ВК — його поширеність, позакишкові прояви, відповідь на проведену терапію та ін. Так, встановлено, що варіації у генах IL-6 і IL-1ra зумов-

люють розвиток остеопорозу; артропатії I типу асоціюються з HLAB*27 і HLAB*35, а II типу — з HLAB*44 і MICA*008; у пацієнтів з алеллю HLA DRB1*0103 діагностуються важкі форми захворювання з позакишковими проявами і високим ризиком хірургічного лікування.

Реальний прогрес у вивченні генетичних факторів ВК і хвороби Крона (ХК) пов'язують з відкриттям генів, асоційованих з цією патологією — NOD2/CARD 15, ATG 1, IRGM тощо.

Більшість клінічних варіантів хвороби пов'язують із генами, що опосередковують імунну відповідь, розпізнавання бактерій, їх процесинг і буферну функцію епітелію. Зокрема, продемонстровано, що варіації генів NOD2, ATG1, IRGM обумовлюють аномалії у розпізнаванні або переробці бактерій, що в свою чергу визначає неадекватність відповіді імунної системи кишечника і формування в ньому запального процесу.

Нині відкрито понад 200 генів, асоційованих із запальними захворюваннями кишечника, роль кожного з них у патогенезі цих захворювань ще належить уточненню.

Кишковий бар'єр. Зростаючий обсяг інформації щодо патофізіології 33К вказує на істотну роль в їх розвитку підвищеної кишкової проникності.

Відстоюється точка зору про те, яка резистентність слизового бар'єру кишечника, яка забезпечує харчову толерантність і захист проти патогенних мікроорганізмів, — ключова ланка патогенезу цієї патології.

Завдяки проведеним за останні десятиліття клініко-експериментальними розробкам з вивчення ролі кишкової цитопротекції у патогенезі 33К у дорослих хворих переконливо доведено, що в основі підвищеної проникності слизового бар'єру кишечника основна роль належить структурно-функціональним змінам пре- й епітеліального шару бар'єру, зменшенню синтезу слизу, експресії секреторних і мембранозв'язаних муцинів, треоїловому фактору TTF-3, які забезпечують щільність і в'язкість слизу.

Встановлено, що зміни вуглеводних структур слизу при ВК викликають порушення кількісного й якісного складу мікрофлори кишечника, а це є ще одним вагомим аргументом на користь істотної ролі порушень мікробіоти в патогенезі цієї патології. Крім цього, доведено порушення структури і функції глікокаліксу, які приводять до зміни експресії трансмембранних муцинів.

Приведені дані підкреслюють важливість ролі резистентності слизового бар'єру кишечника, порушення якого є наслідком дезорганізації структурних і фізико-хімічних властивостей слизу і глікокалікса.

Імунні фактори. На істотну роль імунної системи в патогенезі запальних захворювань кишечника вказують, насамперед, клініко-лабораторні та морфологічні ознаки захворювання: хронічний рецидивуючий перебіг хвороби, наявність позакишкових проявів (артрити, еритема, увеїти та ін.), нейтрофільних перинуклеарних антитіл (pANCA), лімфоїдноплазматичний характер запального процесу в кишечнику, велика кількість імуноглобулінпродукуючих клітин у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки.

Нині висловлено гіпотезу, що патогенетичний розвиток запалення при ЗК починається зі змін мікробіоти і появи в кишечнику невідомих антигенів, які при певних генетично детермінованих дефектах імунної системи ініціюють каскад запальних реакцій, формуючих клінічну картину ВК.

Серед причинних факторів дисбіозу кишечника найбільшу роль дослідники відводять поліморфізму генів, зокрема, генів NOD2, ATG1, IRGM, що обумовлюють аномалії переробки бактерій, які активізують імунні клітини кишечника через рецептори їх розпізнавання і запускають цитокіновий каскад (рис. 1).

Крім цього, показано, що мікробні продукти здатні пригнічувати захисні механізми. Так, *Bacteroides spp.* знижують фагоцитоз, білки *Yersinia Yop.* блокують фосфорилування I κ B α , пригнічуючи тим самим активацію NF κ B; токсини *E. Coli* інгібують активацію лімфоцитів, блокуючи експресію IL-2, IL-4, IL-5.

У реалізації імуноопосередованного пошкодження кишечника основну роль відіграють Th-2 клітини, які продукують протизапальні цитокіни (TNF-6, IL-1b, IL-4, IL-2, IL-15), а також макрофаги, молекули адгезії, нейропептиди, хемокіни, які регулюють фіброз (NF6-TGF TNF1).

Заслужують на увагу дані про те, що вроджений імунітет (моноцити, дендритні клітини, NKT-клітини, інтегрини, прозапальні цитокіни та ін.) може мати більшу значущість у патогенезі ВК, ніж адаптаційні реакції, хоча обидва типи імунітету беруть участь одночасно, але можливо, на різних стадіях формування хвороби.

Фактори ризику. Серед тригерних факторів велике значення надають ролі психологічного стресу, стереотипу харчування (переважання у раціоні тваринних жирів, білків, рафінованих вуглеводів), дефіциту вітаміну Д, прийому нестероїдних протизапальних препаратів, непереносимості лактози, раннього штучного вигодовування, кишкових інфекцій, патології вагітності тощо.

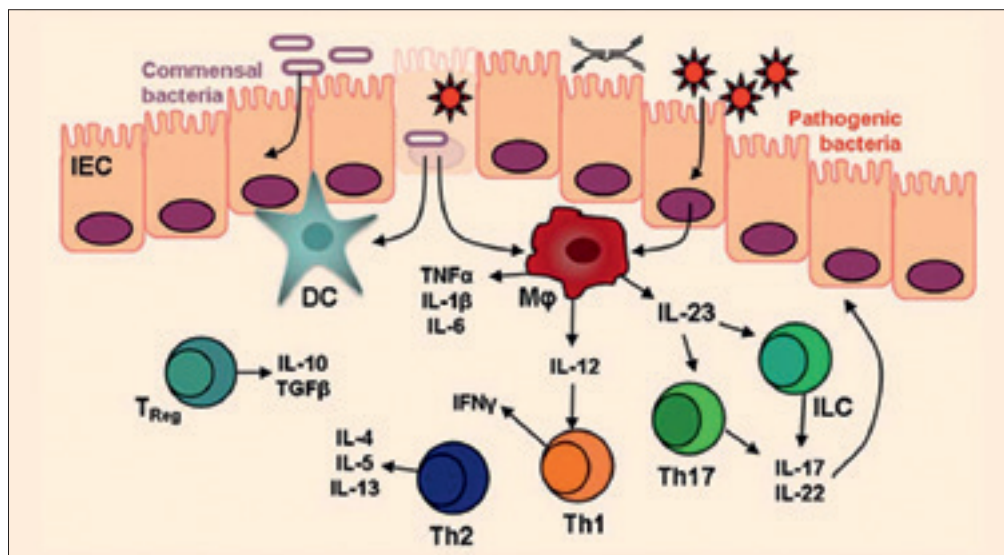


Рис 1. Патогенез 33К

Таким чином, після опису запальних захворювань кишечника близько ста років тому були запропоновані численні гіпотези як можливі механізми розвитку, які включають: інфекції, токсичні речовини, психогенні порушення, нестачу харчування, алергічні реакції, порушення судинної або лімфатичної циркуляції, надлишок або недолік імунної відповіді в зв'язку зі зменшенням впливу бактерій або глистів. Більшість з них були визнані недійсними і забуті. Але сьогодні, незважаючи на відсутність пояснення механізму розвитку виразкового коліту, його патогенез пов'язують з чотирма основними компонентами: навколишнє середовище, мікробіом кишечника, стан імунної системи і генетичні чинники.

Патоморфологія та патофізіологія

Ураження товстої кишки починається, як правило, від прямої кишки, а саме від зубчастої лінії, й поширюється в проксимальному напрямку. В патологічний процес залучається тільки слизова оболонка і підслизовий шар, форми і розміри виразок різноманітні, їх краї рівні, подриті. Дно дрібних виразок чисте, у великих покрито нальотом фібрину. Тяжкість морфологічних змін наростає у дистальному напрямку — найбільш виражені в низхідній і сигмовидній кишці. У 18-30% випадків може уражатися термінальний відділ клубової кишки.

Морфологічно в початковому періоді визначається інфільтрат у власній пластинці слизової оболонки, що складається з лімфоцитів з домішкою поліморфно-ядерних лейкоцитів, розширення кровоносних судин і набу-

хання їх ендотелію. Порушення мікроциркуляції супроводжується розвитком гіпоксії, яка посилює порушення структури і функції епітелію слизової оболонки.

Стадія виражених клінічних проявів супроводжується лейкоцитарною інфільтрацією поверхневого шару епітелію слизової оболонки, розвитком криптіту, при якому виникають скупчення нейтрофілів у просвіті крипт. Дистальні відділи крипт облітеруються, з'являються крипт-абсцеси, в утворенні яких важливу роль відіграє порушення дозрівання епітеліоцитів. При некрозі епітелію, що вистилає крипти, крипт-абсцеси розкриваються, утворюються виразки.

У періоді ремісії слизова оболонка відновлюється, але її атрофія, деформація крипт, нерівномірне потовщення власної платівки зберігаються (рис. 2-4).

Чимало клінічних симптомів ВК — анорексія, слабкість, лихоманка, затримка фізичного розвитку — обумовлені впливом прозапальних цитокінів. Зокрема, показано, що системні ефекти захворювання — артропатії, увеїти, шкірні прояви, тощо, опосередковані впливом TNF- α , IL-1, IL-6. З підвищеним синтезом IL-6 пов'язують збільшення числа лейкоцитів і тромбоцитів, а з IL-1 α — рівень анемії внаслідок зниження синтезу еритропоєтину. Прозапальний цитокін IL-1 стимулює катаболізм м'язів, проліферацію синовіальних клітин у суглобах, резорбцію хряща і кісткової тканини.

Протяжність й активність запального процесу в товстій кишці сприяють порушенню її моторики, що в свою чергу призводить до зниження всмоктування рідини й електролітів, більш швидшого пасажу вмісту кишечника, а отже, діареї, тенезмів, позивів на дефекацію, нетримання калу, больового синдрому.

Припускають, що втрата координованих скорочень, які призводять до розладу моторики, пов'язана зі зміною функціонування інтерстиціальних клітин Cajal, які є пісмекерами кишечника.

Клінічні особливості

Код МКБ-10

K51 — Виразковий коліт

K51.0 — Виразковий (хронічний) ентероколіт

K51.1 — Виразковий (хронічний) ілеоколіт

K51.2 — Виразковий (хронічний) проктит

K51.3 — Виразковий (хронічний) ректосигмоїдит

K51.9 — Виразковий коліт неуточнений.

Класифікація виразкового коліту. З метою характеристики клінічних ознак ВК, показників лабораторно-інструментальних досліджень свого часу було запропоновано низку класифікацій (О.А. Каншина, Н.Б. Шалыхина, 1982; О.А. Каншина, Н.Н. Каншин, 1986, модифікована Нижегородським НІІ дитячої гастроентерології, 1986).

Ці класифікації, запропоновані ще в 80-ті роки ХХ сторіччя, не повною мірою відображали особливості клінічних форм ВК залежно від фази (чи періоду) хвороби, активності запального процесу, перебігу та наявності ускладнень. У 2004 р. була розроблена та запропонована для впровадження в практику робоча класифікація ВК з більшою деталізацією перебігу, стадії хвороби, ступенем активності запального процесу та тих ускладнень, які найбільш часто зустрічаються у дитячому віці (Лук'янова О.М., Денисова М.Ф., 2004) (табл. 1).

Клінічні прояви виразкового коліту в дитячому віці. ВК характеризується хронічним рецидивуючим перебігом і, незважаючи на типові клінічні прояви – больовий абдомінальний синдром, діарею, кров у калі, має особливості залежно від локалізації вогнища ураження та його глибини, активності запального процесу, гістоморфологічних змін.

У низці випадків ВК може починатися із позакишкових симптомів — артрити, афтозний стоматит та ін., які відповідають ступеню активності та негативно впливають на якість життя

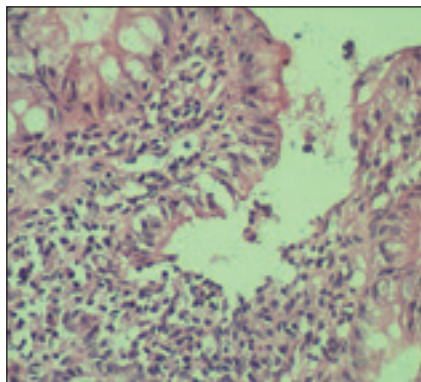


Рис. 2. Виразковий коліт. Мікроерозія слизової оболонки товстої кишки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 200

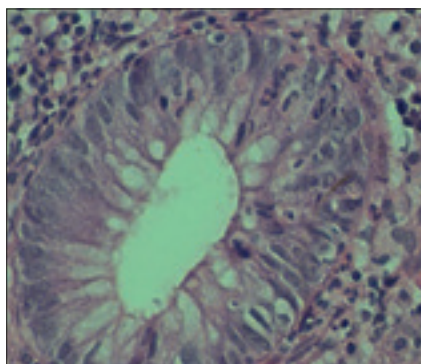


Рис. 3. Виразковий коліт. Активна стадія. Інтраепітеліальна нейтрофільна інфільтрація залоз. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 200

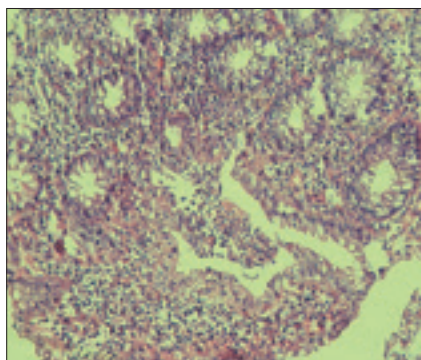


Рис. 4. Виразковий коліт. Активна стадія. Крипт-абсцес у слизовій оболонці товстої кишки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 200

хворої дитини. При втягуванні в патологічний процес шкіри на гомілках діагностуються ділянки червоного або пурпурного кольору (*erithema nodosum*); в деяких випадках спостерігаються петехії внаслідок порушення цілості ендотелію капілярів або підвищення проникності та діapedезу еритроцитів.

До позакишкових проявів ВК відносять гепатит, частота якого за нашими даними становить 4%. Клінічно при ураженні печінки у хворих діагностується пальмарна еритема, телеангіектазії, капілярит, жовтяниця шкіри та слизових оболонок, зміни кольору сечі та калу, збільшення розмірів та ущільнення печінки. Із типових біохімічних синдромів найчастіше спостерігається синдром цитолізу легкого (рівень трансаміназ в 1,5 — 2 рази перевищує норму) або середньважкого (рівень трансаміназ — 5 — 9 норм) ступеня.

Важливим клінічним проявом ВК може бути затримка у хворих фізичного розвитку (25%) та статевого старту (18%) внаслідок синдромів мальдигестії та мальабсорбції, впливу медіаторів запалення на зони росту.

Клінічні ознаки ВК пов'язані із протяжністю патологічного процесу та його активністю. Так при легких формах хвороби буває ураження прямої і сигмоподібної кишок з мінімальною активністю запального процесу, що клінічно характеризується зниженням апетиту, періодичними нападаподібними абдомінальними болями, метеоризмом, порушенням частоти випорожнення кишечника (3-4 рази на добу). Діарея не є характерною ознакою ВК, частіше спостерігається розрідження калових мас, іноді випорожнення кашкоподібні з домішками у невеликій кількості яскраво-червоної крові, слизу. У третини пацієнтів зустрічаються закрепи. При огляді дитини спостерігається незначна блідість шкірних покривів і слизових оболонок, обкладеність язика, болючість у правій та лівій клубових зонах, чутливість кишечника при пальпації, особливо сигмоподібної кишки.

При середньоважкій формі ВК найчастіше буває ураження низхідного відділу товстої кишки (сегментарний коліт). Клінічно це проявляється зниженням апетиту, слабкістю, швидкою втомлюваністю, субфебрилітетом, частими позивами на дефекацію, іноді спостерігається так званий «пронос-будильник», коли діти прокидаються від позиву на дефекацію. Болі в животі мають ниючий характер, іноді нападаподібний, локалізуються у нижніх відділах черевної порожнини. Турбує хворих також метеоризм, відчуття буркотіння у животі. При огляді хворих відзначаються виражені явища інтоксикації, блідість кожних покривів і видимих слизових оболонок, зниження підшкірно-жирового шару, тургору тканин,

**Робоча класифікація виразкового коліту у дітей
(О.М. Лук'янова, М.Ф. Денисова, 2004)**

I. Клінічні форми хвороби*	1. легка 2. середньоважка 3. тяжка
II. Перебіг хвороби	1. гострий 2. хронічний: а) рецидивуючий б) безперервно рецидивуючий
III. Стадія хвороби	1. активна стадія — період розгорнутих клінічних проявів 2. період зворотного розвитку хвороби 3. клінічна ремісія 4. повна клініко-лабораторна ремісія
IV. Локалізація патологічного процесу за даними ендоскопічного та рентгенологічного обстеження	1. дистальний коліт (проктит, проктосигмоїдит) 2. сегментарний коліт 3. тотальний коліт
V. Ступінь активності запального процесу за даними ендоскопічного обстеження	1-й ступінь або мінімальний 2-й ступінь або помірний 3-й ступінь або високий
VI. Ускладнення хвороби:	1. місцеві: а) аноректальні ускладнення (анальні тріщини, нетримання калу); б) кишкові кровотечі; в) стриктура товстої кишки; г) токсична дилатація товстої кишки; 2. системні: а) ураження печінки (гепатит); б) ураження очей (увеїт, іридоцикліт); в) вузлувата еритема; г) артрити; д) стоматит

* Розподіл ВК на три основні форми — легкі, середньоважкі та важкі базується на даних клініко-лабораторних, рентгенологічних, ендоскопічних та гістологічних ознак.

обкладеність язика, збільшення розмірів живота за рахунок метеоризму, болючість при пальпації низхідного відділу ободової кишки, бурчання в обох клубових зонах черевної порожнини, збільшення розмірів печінки. У частини хворих може бути симптом «повітряного стовпа» (симптом Образцова), характерний для ураження висхідного відділу товстої кишки. Кал рідкий або кашкоподібний, 4-8 разів на добу, фекалії містять слиз, залишки неперетравленої їжі, значний домішок крові (1-2 столові ложки).

Тяжка форма ВК, в основі якої лежить дифузне ерозивно-виразкове ураження слизової оболонки товстої кишки, характеризується слабкістю, швидкою втомлюваністю, тенезмами, «хибними» позивами, постійними нападоподібними болями в животі, фебрильною температурою, відсутністю апетиту, наявністю симптомів хронічної інтоксикації, кишковими кровотечами.

При об'єктивному огляді хворих спостерігається відставання дітей у фізичному та статевому розвитку, різке зниження підшкірно-жирового шару, тургору тканин, блідість слизових оболонок, шкірних покривів та їх сухість, периорбікулярний ціаноз, значна болючість при пальпації ободової кишки, збільшення розмірів печінки, в деяких випадках гепатоспленомегалія, тахікардія, лабільність пульсу, приглушеність серцевих тонів, зниження артеріального тиску.

Термін «ремісія» в клінічній практиці означає повне зникнення клінічних симптомів захворювання, ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки. Для характеристики ремісії прийнято використання клінічних і лабораторно-інструментальних критеріїв (рівень СРБ, кальпротектину, відсутність контактної кровоточивості, ерозій, виразок, лімфоцитарні інфільтрації, крипт-абсцесів).

Ускладнення виразкового коліту:

- гостра токсична дилатація товстої кишки (мегаколон);
- кишкова кровотеча, постгеморагічна анемія;
- кишкова непрохідність;
- перфорація;
- гепатит;
- перитоніт;
- рубці стриктури;
- малігнізація;
- парапроктит;
- первинний склерозуючий холангіт.

Супутні хвороби органів травлення:

- гастродуоденіт;

- жовчнокам'яна хвороба;
- дискинезія жовчного міхура;
- реактивний гепатит;
- панкреатит.

Діагностика

Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика ВК зменшує ризик розвитку ускладнень.

Діагноз ВК базується на даних анамнезу хвороби та життя дитини, фізикального обстеження дітей і результатах лабораторно-інструментальних та морфологічних досліджень.

Фізикальні методи обстеження включають:

- збір скарг та анамнестичних даних: уточнюють епіданамнез (кишкові інфекції в сім'ї, дитячому садочку, школі), конфліктні ситуації в родині, школі;
- прийом лікарських засобів (антибіотики);
- наявність запальних, зокрема виразкового коліту в родичів першої лінії, та злоякісних хвороб у родині;
- непереносимість будь-яких продуктів.

Фізикальне обстеження пацієнтів з виразковим колітом повинно включати оцінку загального стану, температури тіла, маси і зросту дитини, артеріального тиску, частоти пульсу, статевого розвитку; огляд ротової порожнини, періанальної зони, шкіри, суглобів, пальцеве дослідження прямої кишки.

При *легкій формі ВК* загальний стан хворої дитини не порушений, фізикальні дані переважно без особливостей за винятком виявлення крові при ректальному дослідженні.

При середньоважких та важких формах спостерігається блідість шкірних покривів, зниження тургору тканин, підшкірножирового шару, прояви інтоксикації, болючість відрізків товстої кишки при пальпації та напруження м'язів передньої черевної стінки, здуття живота або зменшення кишечних шумів, підвищення температури тіла, озноб, тахікардія, зниження маси тіла, зниження артеріального тиску, болючість.

Обов'язкові лабораторні дослідження:

- група крові, резус-фактор;
- загальний аналіз крові (лейкоцитоз, зниження рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, підвищення рівня тромбоцитів, показників ШОЕ, гематокриту, ретикулоцитів);

- СРБ кількісний (підвищення СРБ більш ніж на 45 мг/л); прокальцитонін крові ($\uparrow$), сироваткове залізо ($\downarrow$), холестерин (норма або $\uparrow$);
- протеїнограма: загальний білок і фракції (зменшення рівня альбумінів, збільшення рівня $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - та γ -глобулінів);
- імунограма, ЦІК ($\uparrow$);
- біохімічний аналіз крові — підвищення активності трансаміназ, рівня білірубину та його фракцій, ГГТ, лужної фосфатази;
- коагулограма — ПТІ — норма або $\downarrow$, час рекальцифікації плазми ($\uparrow$), фібриноген В ($\uparrow$), активний тромбопластиновий час (АТПЧ) — маркер дефіциту факторів внутрішнього гемостазу та стану його прокоагулянтної ланки — для діагностики дефіциту факторів II, V, VII, IX, X, XI, XII;
- калій ($\downarrow$), натрій ($\downarrow$), кальцій крові (N або $\downarrow$);
- дослідження на наявність токсину *Clostridium difficile* (для виявлення інфекції у 90% випадків потребує мінімум 4 зразків калу);
- дослідження на цитомегаловірус, вірус герпесу і Ебштейна-Барр показано в випадках важкого або резистентного до лікування захворювання; реактивація цього вірусу часто спостерігається у пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію;
- серологічні маркери запалення — перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (p-ANCA) — група антитіл до білків і ферментів цитоплазми нейтрофілів та моноцитів; частота їх виявлення при ВК складає 50–90%; анти-*Saccharomyces cerevisiae* антитіла (ASCA) для виключення хвороби Крона, частота виявлення при ВК — до 20%.
- фекальні маркери запалення — кальпротектин, який міститься у цитоплазмі нейтрофілів та макрофагів, звільняється з клітин при їх ушкодженні та потрапляє у калові маси. При ВК вміст кальпротектину підвищується в 2–3 рази та більше (N=50 мкг/кг);
- загальний аналіз сечі (можлива наявність білка, лейкоцитів; найчастіше без змін);
- копрограма (реакція на сховану кров позитивна, наявність лейкоцитів, слизу);
- аналіз калу на патогенні ентеробактерії (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Escherichia Coli* 0157:H7);
- визначення складу кишкової мікрофлори (зменшення вмісту облигатної флори, збільшення вмісту умовно патогенних мікроорганізмів).

Діагностика лактазної недостатності:

- водневий дихальний тест — підвищення H^2 у повітрі, що видихається після лактозного навантаження (1 г/кг) більше 10-20 рmm через 3 години порівняно з рівнем натще;
- навантажувальний (провокативний тест) з лактозою — підвищення рівня глікемії після лактозного навантаження менш 1 ммоль/л через 3 години;
- генетичне визначення поліморфізму гена лактози — 13910 с/с характерно для алактоземії;
- лактазна активність в біопсійному матеріалі тонкого кишечника — ферментативна лактазна активність менш 17-20 IU/g — золотий стандарт діагностики;
- аналіз калу на вуглеводи — визначення рН калу.

Діагностика целиакії:

Антитіла до тканинної транслютамінази (анти-tTg) — виявлення антитіл класу IgA. При виявленні низького рівня загального IgA, подальше серологічне дослідження базується на визначенні специфічних антитіл класу IgG.

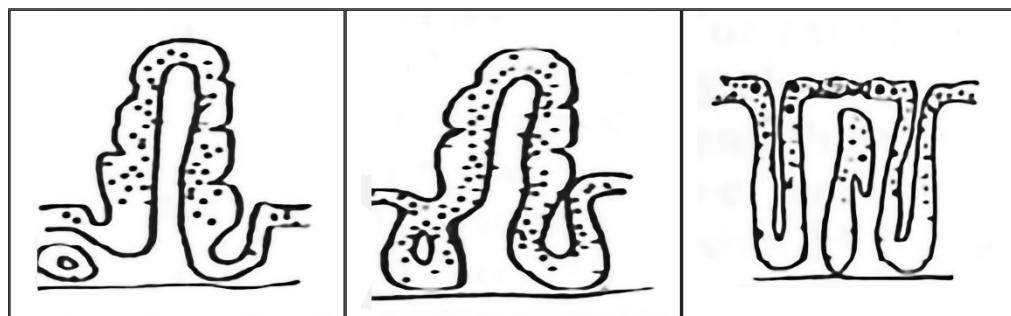
Антитіла до ендомізію (ЕМА).

Антитіла до деамідованих пептидів гліадіну (aDPG) — більш специфічний маркер целиакії порівняно з антигладіновими антитілами за показниками чутливості й специфічності — не перевищує анти-tTg та ЕМА.

Генетичні дослідження — визначення у пацієнта характерних алелей HLA-DQ2/DQ8 — негативні результати генетичного тестування мають високу прогностичну цінність та дають можливість виключити целиакію.

Морфологічна діагностика. Для виконання якісного морфологічного дослідження при езофагогастродуоденоскопії необхідно взяти 4 біоптати з луковиці та низхідного відділу 12-палої кишки, яке проводиться на тлі вживання звичайної кількості глютенвміщуючих продуктів.

Для патоморфологічної діагностики використовують класифікацію ступеня ентеропатії за M.N. Marsh (1992), згідно з якою виділяють 3 типи ушкоджень: 1 тип (Marsh 1) — інфільтративний, 2 тип (Marsh 2) — гіперпластичний, 3 тип (Marsh 3) — деструктивний (рис. 5).



Marsh 1
інфільтративний

Marsh 2
гіперпластичний

Marsh 3
деструктивний

Рис. 5. Типи пошкодження слизової за М. Marsh (1992)

У 1999 р. Oberhuber доповнив цю класифікацію 3 ступенями атрофічних змін (табл. 2, рис. 7).

Ступінь активності запального процесу ВК визначається даними бальної шкали педіатричного індексу активності виразкового коліту (PUCAI), ендоскопічних, гістологічних досліджень (табл. 3, 4).

Активність захворювання визначається так:

- важкий ступінь (65 балів та вище)
- середній ступінь (35-64)
- легкий ступінь (10-34)
- ремісія (захворювання неактивне) (нижче 10 балів).

Також беруться до уваги лабораторні показники — зміни рівнів гемоглобіну, СРБ, кальпротектину, альбуміну, підвищення ШОЕ, ендоскопічний індекс Rachmilewitz, гістологічні критерії (наведені нижче).

Інструментальні методи обстеження хворих на виразковий коліт

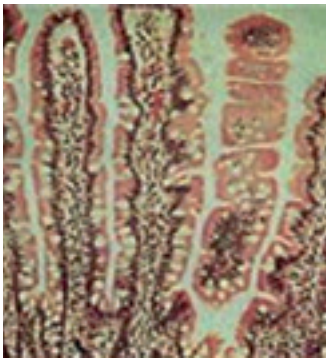
Ендоскопічне обстеження з гістологічним дослідженням біоптатів товстої кишки (ректороманоскопія, колоноскопія) — не менше 2 біоптатів із 5 ділянок, включаючи дистальний відділ повздожної кишки і пряму кишку. Найбільш інформативними ендоскопічними ознаками ВК вважаються поширене і безперервне ураження товстої кишки з чіткими межами запалення із залученням прямої кишки; наявність вразливості слизової оболонки та її глибокі дефекти, контактна кровоточивість. Ендоскопічні зміни поширюються в проксимальному напрямку.

Для оцінки ступеня активності запального процесу використовується кількісний (індекс Rachmilewitz) та якісний методи діагностики, що включає 4 основні критерії (табл. 4).

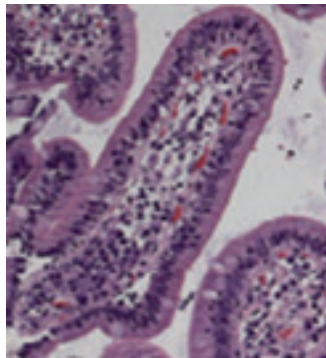
Таблиця 2

Гістологічна класифікація целиакії *Marsh-Oberhuber* (1999)

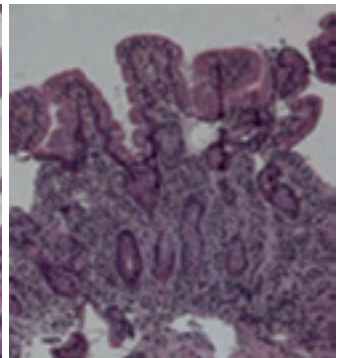
	Міжепітеліальні лімфоцити (МЕЛ)	Крипти	Ворсинки
Тип 0	< 40	норма	норма
Тип 1	> 40	норма	норма
Тип 2	> 40	гіпертрофія	норма
Тип 3а	> 40	гіпертрофія	помірна атрофія
Тип 3в	> 40	гіпертрофія	виражена атрофія
Тип 3с	> 40	гіпертрофія	відсутні



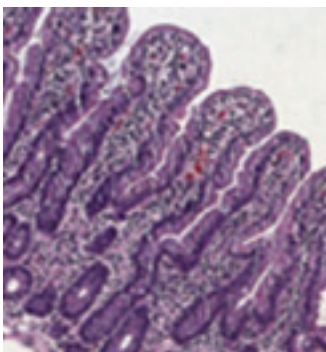
а



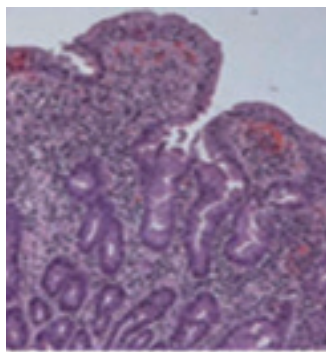
б



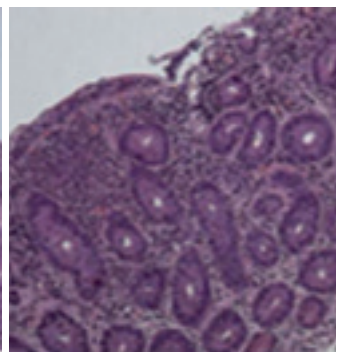
в



г



д



е

Рис. 6. Гістологічна класифікація целиакії *Marsh-Oberhuber*: а – норма; б – Marsh 1. Збільшення кількості МЕЛ; в – Marsh 2. Гіперплазія крипт; г – Marsh 3А. Помірна атрофія; д – Marsh 3В. Виражена атрофія; е – Marsh 3С. Відсутність ворсинок

Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

Критерій	Бали
1. Абдомінальний біль: немає болю біль, який можна проігнорувати біль, який неможна ігнорувати	0 5 10
2. Ректальна кровотеча: немає ректальної кровотечі невелика кількість крові у менш ніж 50% стільця невелика кількість крові у більшості стільця велика кількість крові, перевищує 50% стільця	0 10 20 30
3. Консистенція стільця: сформований частково сформований рідкий стілець	0 5 10
4. Кількість стільця на добу (24 години): 0-2 3-5 6-8 >8	0 5 10 15
5. Епізоди нічного стільця (за тиждень): немає є	0 10
6. Рівень активності: немає обмеження активності часткове обмеження активності важке обмеження активності	0 5 10

Проведений аналіз суми балів дає можливість лікарю оцінити ступінь активності ВК при загостренні і, що не менш важливо, використати як показник ефективності лікування у динаміці.

Якісними ендоскопічними ознаками легкого запалення є еритема, явища судинного застою у слизовій оболонці і зникнення видимого судинного малюнка. Помірно активний коліт характеризується повною відсутністю судинного малюнка, ерозіями, часто з наявністю зернистості слизової оболонки і її вразливості (кровоточивості при легкому дотику). Важкий коліт характеризується спонтанною кровоточивістю і звизракуванням. Наявність глибоких звизракувань є поганим прогностичним критерієм.

Таблиця 4

Ендоскопічний індекс Rachmilewitz (1989)

Критерій	Бали
1. Грануляції, що розсіюють світло, на поверхні слизової оболонки (зернистість): немає є	0 2
2. Судинний малюнок: нормальний деформований або розмитий відсутній	0 1 2
3. Кровоточивість слизової оболонки: відсутня невелика контактна кровоточивість виражена (спонтанна) кровоточивість	0 2 4
4. Ушкодження поверхні слизової оболонки (ерозії, виразки, фібрин, гній): відсутня помірно виражено значно виражено	0 2 4
5. Інтерпретація: ремісія мінімальна активність помірна висока	відсутність ознак 3 бали 5 балів, 10 балів

При тривалому перебігу захворювання атрофія слизової оболонки може призвести до втрати гаустрацій, звуження просвіту і запальних псевдополіпів (рис. 7).

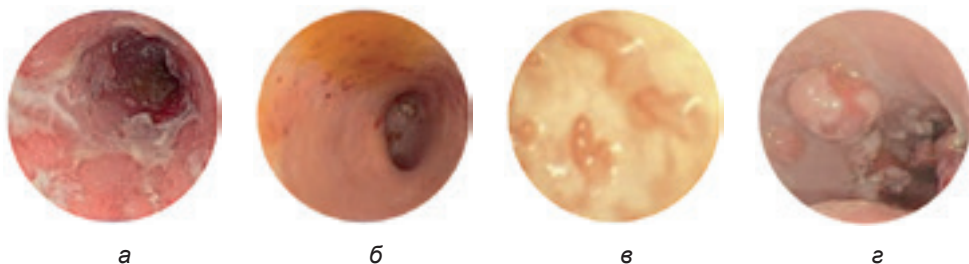


Рис. 7. Ендоскопічні ознаки стінки товстого кишечника при ВК: а — фаза загострення; б — гаустри відсутні, просвіт кишки у вигляді труби; в, г — псевдополіпоз DALM у сигмо-видній кишці

Гістологічні критерії: дистрофічні та атрофічні зміни поверхневого епітелію з ділянками виразок ерозій і мікроерозій, зміна форми крипт,

зниження мітотичної активності епітеліоцитів, зменшення кількості чи відсутність келихоподібних клітин, що продукують слиз, нейтрофільна та еозинофільна інфільтрація, зниження міжепітеліальних лімфоцитів (в основному Т-лімфоцитів).

Мікроскопічні ознаки можуть бути розподілені на: архітектонічні ознаки; аномалії епітелію; ознаки запалення.

Архітектонічні ознаки включають звивитість крипт, їх деформацію і атрофію, нерівність поверхні слизової оболонки.

До аномалії епітеліальних клітин відносять зниження вмісту муцину і Панетовську метаплазію.

Ознаки запалення включають підвищення чисельності лімфоцитів, плазматичних клітин у власній пластинці слизової оболонки, базальний плазма

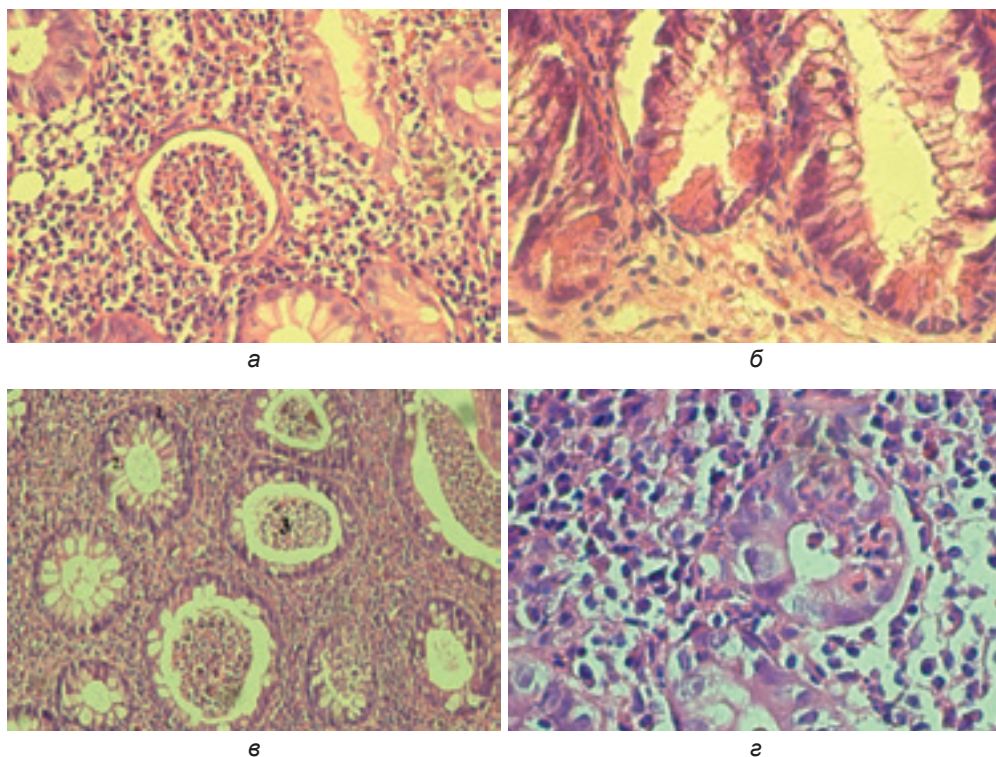


Рис. 8. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки. Виразковий коліт. Забарвлення гематоксилін-еозин: а — крипт-абсцес у власній пластинці слизової оболонки. Зб. 10х20; б — скупчення панетовських клітин у донних відділах крипт. Зб. 10х20; в — помірний ступінь активності. Скупчення нейтрофілів у просвіті крипт. Зб. 10х10; г — стадія загострення. Нейтрофільна інфільтрація епітелію залоз. Зб. 10х40

Ультразвукове дослідження (УЗД) є відносно новим методом для візуалізації кишечника (рис. 9). Зазвичай метод застосовується після проведення звичайного УЗД органів черевної порожнини. Дослідження виконують після шестигодинного голодування з метою зменшення газоутворення у кишечнику. У низці випадків, з метою контрастування та отримання більш чіткого зображення, дітям віком більше 12 років можна призначати перорально препарати на основі поліетиленгліколю за 30-40 хв. до початку обстеження. Окрім того, для детальної візуалізації сигмовидної кишки можливим є застосування гідросонографії з уведенням води до прямої кишки. Для отримання адекватного ультразвукового зображення стінок кишечника потрібно використовувати високочастотні датчики (10-17 МГц). За допомогою доплерівського дослідження отримують додаткову інформацію щодо запального (підвищення васкуляризації) або стенотичного (відсутність васкуляризації) процесу. Варто зазначити, що ілеоцекальна, висхідна, низхідна та сигмовидна частина кишечника у більшості дітей добре візуалізуються. Але ободова кишка через варіації в анатомії та локалізації візуалізується зі складнощами. Ще гірше можна оцінити структуру прямої кишки через її локалізацію у мисці. Ультразвуковими ознаками виразкового коліту вважаються такі критерії:

- потовщення стінки кишки більше 2,5 мм;
- відсутність або погана візуалізація шарів стінки кишки;
- підвищена васкуляризація ділянок кишки;
- відсутність гаустрації.

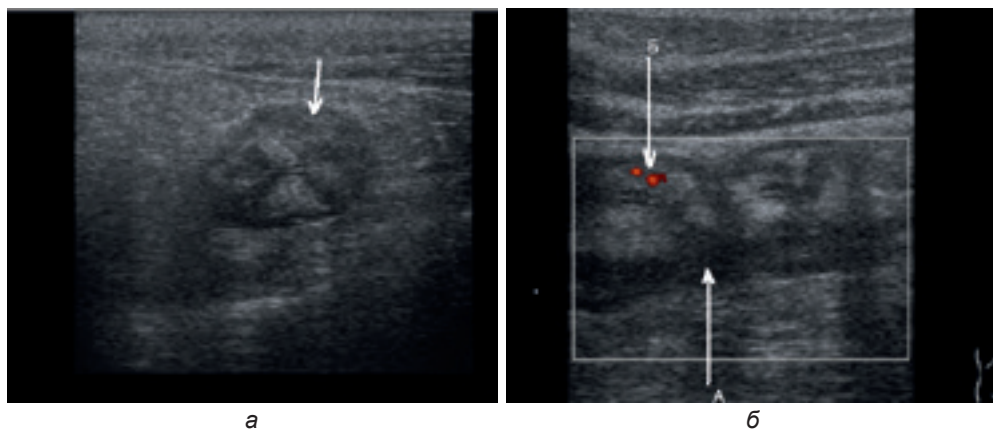


Рис. 9. Ехограма товстої кишки при виразковому коліті (10 МГц): а — поперековий зріз. Стрілкою показано набряк стінки кишки. Відсутня диференціація шарів органа. Просвіт кишки у вигляді щілини; б — повздовжній зріз. а — набряк стінки кишки; б — васкуляризація стінки кишки

Додатковими ознаками запалення кишечника є наявність збільшених у розмірах мезентеріальних лімфатичних вузлів (більше 9x4 мм).

Комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням кишечника дає більш точне порівняно з RÖ-дослідженням відображення стінки товстої кишки, найчастіше використовується як метод диференціальної діагностики між ВК і хворобою Крона, особливо для виявлення внутрішньочеревних абсцесів, внутрішніх свищів. Але на відміну від ультрасонографії, це дає досить істотне променеве навантаження (7-13 mSv), що обмежує його використання у дітей (рис. 10).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням кишечника порівняно з КТ має низку переваг — це об'ємність зображення, краще контрастування м'яких тканин, більш чітке відображення не тільки кишкової стінки, а й її шарів. Відсутність радіаційного навантаження свідчить про перспективність використання цього методу диференціальної діагностики запальних захворювань кишечника в дитячому віці (рис. 11).



Рис. 10. Комп'ютерна томографія кишечника при виразковому коліті

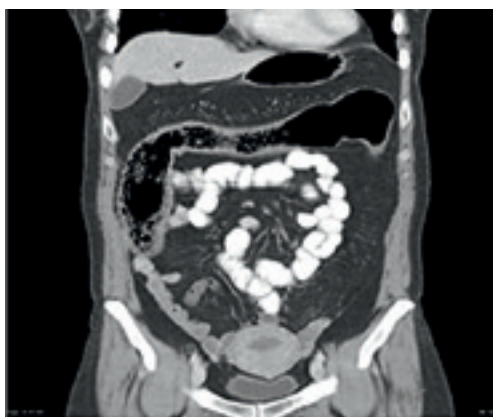


Рис. 11. Магнітно-резонансна томографія (зріз) при виразковому коліті

Рентгенологічні методи обстеження. Оглядова рентгенографія черевної порожнини не є стандартом дослідження при ВК, але важлива при первинному огляді пацієнтів з підозрою на цю хворобу.

У пацієнтів з ВК діагностується сегментарне розширення товстої кишки більше 5 см з нерівною границею, обумовлене газом, яке корелює із звиразкуванням, і найчастіше діагностується у дітей, резистентних до базової терапії, з більш високою частотою формування токсичного мегаколона і необхідністю хірургічного лікування.

Ірігографія: характерна місцева гіпермоторність (прискорене вивільнення ураженої ділянки від контрастної речовини) часто з болючими відчуттями; синдром «вільного переміщення» при тяжкому перебігу, порушення гаустрального малюнка (асиметрія, деформація до повного зникнення), укорочення кишки і зміщення (згладжування) природних вигинів, зазубреність контурів, синдром двоконтурності кишки; після спорожнювання — потовщення складок, подовжній їх напрямок («причесаний рельєф»), плямистий («мармуровий») малюнок, у місцях ерозій і виразок — скупчення барієвої суспензії (рис. 7).

У пацієнтів із клінічними симптомами ураження верхніх відділів ШКТ рекомендується проведення ЕФГДС з біопсією. При підозрі на первинний склерозуючий холангіт використовують: магнітно-резонансну холангіографію (МРХ); біопсію печінки; ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПТГ).

Диференціальна діагностика

Диференціальний діагноз ВК частіше проводиться з інфекційними та паразитарними захворюваннями, хворобою Крона, лімфоцитарним колітом, синдромом подразненого кишечника; поліпами, гемангіомами, тріщинами товстої кишки, а також низкою достатньо рідкісних уражень кишечника.

Єрсиніози, викликані найчастіше *Yersinia Enterocolitica*, так як і ВК, характеризуються абдомінальними болями, діарейним синдромом, в низці випадків артралгіями, *erih tema nodosum*. При ендоскопії виявляють афтоїдні та поздовжні виразки в термінальному відділі клубкової, сліпої та висхідній ободовій кишки. З метою диференціальної діагностики використовують бактеріологічний і серологічний методи. Збудник єрсиніозу виділяється із фекалій, сечі, крові, гною. Основне значення в діагностиці єрсиніозу має наростання титру антитіл вище 1:200, але визначення антитіл у перший тиждень хвороби малоінформативний, більшу значущість має визначення патогенної ДНК у фекаліях (метод ПЛР).

При **кампілобактерній інфекції**, збудником якої є *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter fetus*, спостерігаються діарея, лихоманка, нападоподібні болі в животі, блювота, фекалії із прожилками крові. Ендоскопічні ознаки дуже схожі з ознаками при ВК. Діагноз кампілобактеріозу підтверджується за допомогою бактеріологічного посіву крові, калу; серологічних реакцій, ендоскопії кишечника.

Відомо, що **Salmonella** володіє вираженою інвазивністю та цитотоксичністю щодо епітелію кишківника, може проникати усередину епі-

теліоцитів та власну пластинку слизової оболонки. Ендоскопічні зміни при сальмонельозному коліті важко відрізнити від таких при ВК. Але при сальмонельозі домінує ураження термінального відділу кишківника. Діагностиці хвороби допомагає виділення сальмонел із фекалій, сечі, жовчі та наростання титру антитіл в крові.

Із бактеріальних інфекцій схожу клінічну картину мають *шигелези*, проявами яких є абдомінальні болі, лихоманка, діарея, тенезми, наявність слизу та крові у фекаліях. Ендоскопічне обстеження в 15% випадків виявляє ураження всієї товстої кишки; у більшості хворих найчастіше запальний процес локалізується у ректосигмоїдальному відділі кишки. Диференціальна діагностика проводиться за допомогою серологічного методу — визначаються високі титри антитіл до різних штамів *E. Coli*.

Амебіаз і балантидіаз зустрічаються в основному в країнах зі спекотним кліматом, проте з розширенням географії туристичних поїздок стали частіше діагностуватися «привезені» випадки цих захворювань, для яких властиві клінічні прояви, подібні до ВК:

- нечастий кашицеподібний стілець з домішками слизу і крові, повільне прогресування захворювання, хвилеподібний перебіг на відміну від ВК;
- відсутні запальні ознаки за даними загального аналізу крові;
- ендоскопічно діагностується наявність глибоких виразок з підриптими краями і сальним дном на підвищенні, при цьому навколишня слизова набрякла, але бліда; відсутня контактна кровоточивість і зернистість слизової оболонки кишківника.

Діагноз встановлюють при виділенні збудника при багаторазовому дослідженні теплого калу і зіскрібка з виразок.

Синдром роздратованого кишечника з діареєю на відміну від ВК відрізняється наступними ознаками: частіше хворіють дівчатка пубертатного віку, клінічні ознаки характеризуються різноманітністю і мінливістю скарг, високим рівнем психогенної залежності, відсутністю лихоманки, невмотивованого схуднення, домішок крові в калі, анемії, лейкоцитозу, підвищення ШОЕ і СРБ, а також відсутністю типових для ВК макро- і мікроскопічних змін у слизовій оболонці кишечника.

Хвороба Крона товстої кишки, як і ВК, характеризується больовим абдомінальним синдромом, порушенням частоти та консистенції калу, наявністю в ньому слизу, крові. Дебютом ХК можуть бути позакишкові прояви: артрити, *erythema nodosum*, увеїти, епісклерити, гепатити, а також немотивована субфебрильна температура, анемія, зниження ваги тіла. Постійно відзначаються прояви інтоксикаційного синдрому — слабкість,

швидка втома, головний біль, субфебрилітет, зниження апетиту, маси тіла; при важких формах — відставання у фізичному та статевому розвитку. При ректорманоскопії та колонофіброскопії уражені ділянки обо- дової кишки чітко обмежені від здорових, виразки мають вигляд щілин, глибоко проникаючи в стінку кишки. Діагностуються набряк і гіпере- мія слизової оболонки, контактна кровоточивість відсутня. Гістологічні ознаки хвороби Крона мають істотні розбіжності з аналогічними при ВК. Найбільш характерні гістологічні ознаки хвороби Крона — це наявність поздовжньорозташованих виразок — тріщин, що проникають у м'язовий та субсерозний шари, гранульом туберкулоїдного та саркоїдного типів, зміни підслизового шару — потовщення його внаслідок набряку, гіаліні- зація судин і фіброз при прогресуванні патологічного процесу. Запальний інфільтрат розповсюджений на всі шари кишкової стінки, в клітинному складі домінують лімфоцити, плазматичні клітини.

Раннім рентгенологічним симптомом хвороби Крона є надмірна гаустрація ураженого сегмента товстої кишки. При середньоважких і важких формах діагностуються звуженість просвіту кишки, ригідність її стінки, глибокі виразки; слизова оболонка має вигляд «бруківки». Най- більш характерною диференціально-діагностичною ознакою як рентгено- логічних, так і ендоскопічних досліджень, є переривчастість запального процесу в товстій кишці.

Мікроскопічний коліт представлений двома різними захворюван- нями – колагеновим і лімфоцитарним колітом, що об'єднуються загаль- ною клінічною картиною — водянистою діареєю з мікроскопічно незмі- неною слизовою оболонкою кишечника за результатами ендоскопії і запальними її змінами при гістологічних дослідженнях.

Існує думка, що захворювання пов'язано з розвитком імунної відповіді на антигени, що надходять з вмісту просвіту кишки. Істотними етіологіч- ними факторами вважають медикаменти (особливо НСПЗ), мікрофлору кишківника і харчові продукти. Утворення депо колагену пов'язано зі зниженням колагеназ, а не надмірним його відкладенням. Товщина кола- генових депо не корелює з тяжкістю клінічної картини, можливо, це вто- ринний феномен, а не чинник діареї.

При мікроскопічному коліті збільшено вміст клітин CD8, плазматич- них клітин і макрофагів. При колагеновому коліті стовщується субен- дотеліальний шар до 10 мкм і більше, частіше всього він представлений колагеном I і III типів; ці зміни частіше зустрічаються в правому відділі товстого кишківника.

Типовим проявом є хронічна водяниста діарея, інколи в поєднанні зі спастичними болями і втратою маси тіла. Загальний огляд хворого і лабораторні дослідження в межах норми. При мікроскопії калу кров не виявляється, в 50% випадків знаходять підвищену кількість лейкоцитів; колоноскопія патологічних ознак не виявляє, інколи зустрічаються легкі варіабельні зміни (гіперемія, набряк).

Поліпи і гемангіоми товстої кишки, тріщини анального кільця і геморой, проходження стороннього тіла через кишечник можуть проявлятися раптовою кишковою кровотечею; домішки крові бувають рясні, частіше яскраво-червоного кольору, але при цьому не змінюється характер стільця і немає слизу. Відсутні також клініко-лабораторні ознаки запалення. Діагноз підтверджується при огляді анальної зони, пальцевому дослідженні прямої кишки і ендоскопічно.

Туберкульоз кишечника характеризується інфільтративним процесом з ураженням переважно сліпої та клубової кишок і регіональних мезентаріальних залоз, клінічно проявляється субфібрилітетом, слабкістю, пітливістю, діареєю, абдомінальними болями, наявністю крові в стулі.

Діагностика базується на результатах колоноскопії, УЗД органів черевної порожнини, Ro-обстеження кишківника і легень, туберкулінових проб.

Морфологічно в стінці кишечника діагностуються набряк, поліморфна інфільтрація всіх шарів кишкової стінки еозинофілами, плазматичними клітинами. В підслизовому шарі формуються туберкулінові горбки з наступним їх некрозом та утворенням неглибоких неправильної форми виразок із підритими краями. Специфічні гранульоми в слизовій оболонці виявляються рідко.

Рентгенологічно діагностуються симптоми Штірліна (зморщування, втягнення, незаповнення барієм сліпої кишки) і симптом «порожнечі» (відтіснення петель клубової кишки до периферії).

Обов'язково проводяться діагностичні тести — діаскін-тест, квантифероновий тест, ПЛР.

Хвороба Уінпла — рідкісне захворювання тонкого кишечника інфекційної етіології. Викликається збудником *Tropheryma whippelii*. В основі хвороби лежить закупорка лімфатичних судин тонкої кишки та інших органів мукополісахаридними комплексами бактеріального походження. Розвивається при первинному порушенні Т-клітинного імунітету і функції макрофагів, нездатних перетравлювати бактерії. Клінічна картина пов'язана з кишковими і позакишковими проявами. До кишкових відносяться ознаки порушеного всмоктування, що супроводжуються водяни-

стою діареєю (без крові!), зниженням маси тіла; з позакишкових проявів відзначаються тривалі артралгії, лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів (мезентеральних і периферичних), меланодермія, зниження гемоглобіну, підвищення ШОЕ до 40-60 мм/год, гіпопротеїнемія. При ендоскопічному і рентгенологічному обстеженні зміни в товстій кишці не виявляються. Діагноз підтверджується при морфологічному дослідженні біоптатів із слизової оболонки дистальних відділів дванадцятипалої кишки і виявленні ШИК-позитивних макрофагів у власній пластинці.

Дивертикульоз кишечника характеризується гемоколітом, больовим абдомінальним та інтоксикаційним синдромами. Діагностується на даних колоноскопії, іригоскопії.

З метою диференціальної діагностики та підбору терапії особливо при наявності позакишкових проявів ВК, супутньої патології рекомендовані консультації психолога, психотерапевта, ендокринолога, дерматолога, ревматолога, нефролога, хірурга, алерголога.

Основні принципи лікування

Основною **метою** лікування ВК є досягнення регресу клінічних проявів хвороби, зменшення запальних змін у товстому кишечнику, а саме:

- швидке купірування загострення хвороби;
- загоєння слизової оболонки товстої кишки;
- запобігання рецидивам хвороби;
- запобігання ускладненням;
- своєчасне хірургічне лікування при неефективності консервативної терапії;
- покращення якості життя хворої дитини.

В основу принципів дієто- та медикаментозної терапії покладені рекомендації ECCO/ESPGHAN (2014, 2018).

I. Дієтотерапія (нутритивна підтримка)

Однією з важливих ланок лікування дітей з ВК є корекція метаболічних розладів та адекватного забезпечення енергетичних потреб організму хворої дитини. При ВК може спостерігатися порушення всмоктування як багатьох *нутриєнтів* (так звана тотальна мальабсорбція), так і окремих, негативний вплив яких на перебіг хвороби підсилює підвищену ексудацію кишківником плазмених білків, запальні та атрофічні зміни слизової оболонки кишківника, порушення моторики, проникливість кишкового бар'єру.

З метою нутритивної підтримки хворих з ЗЗК розроблено низку лікувальних сумішей, до яких, зокрема, відноситься суміш «Модулен». Лікувальна суміш «Модулен» IBD — це повноцінна збалансована полімерна

суміш на основі 100% казеїнового білка, ізокалорійна при стандартному розведенні — 1 мл/1 ккал. Жировий компонент суміші на 25% складається із середньоланцюгових тригліцеридів, що забезпечує легкість їх засвоєння, а співвідношення $\omega 6:\omega 3=11:1$ забезпечує протизапальний ефект; суміш не вміщує лактози, глютену.

Особливістю суміші «Модулен» є наявність в її складі протизапального цитокіну — TGF- $\beta 2$ (трансформуючий фактор росту), який пригнічує продукцію г-інтерферону, регулює запальний процес у кишківнику.

Суміш використовується як для перорального, так і зондового застосування, може бути рекомендована як єдине джерело харчування протягом 8 тижнів з подальшим продовженням її вживання, а також з метою додаткової нутритивної підтримки (1-2 стакани на день) терміном до 6 місяців. У періоді загострення хвороби, якщо суміш використовується як єдине джерело харчування, дозується по 250 мл кожні 1,5 години — добовий раціон складається із однієї банки суміші (200 мл/2000 ккал).

Як і «Модулен», з метою усунення дефіциту білків, жирів, вуглеводів та мінеральних речовин, може бути використана спеціалізована повноцінна збалансована суміш Ресурс® Оптимум Nestle.

Білковий компонент представлено сумішшю казеїнів і сироваткових білків, які легко розщеплюються та всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує необхідний рівень есенціальних амінокислот.

Жировий компонент вміщує насичені середньоланцюгові тригліцериди з 25% вмісту жирів, рапсову та кукурудзяну олії. Есенціальні жирові кислоти містять 7,9% загальної енергетичної щільності суміші (співвідношення $\omega 6:\omega 3=4:1$). Вуглеводний компонент представлено в основному мальдекстрином.

Суміш вміщує живі бактерії *Lactobacillus paracasei*, пребіотик (натуральні харчові волокна), вітаміни А, Е, К, С, РР, групи В, біотин, макро- та мікроелементи. Використовується як для зондового, так і орального вживання у дітей старше 7 років, як допоміжне харчування, призначається 2 порції на день по 250 мл.

II. Медикаментозна терапія

Базисними лікарськими засобами для лікування ВК є: аміносаліцилати; кортикостероїди; тіопурини; антицитокінові ліки.

Аміносаліцилати

Перший препарат цього класу лікарських засобів, який було використано для лікування ВК — це **сульфасалазин**, синтезований в 1942 р., є комбінацією сульфapідину і 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК).

Завдяки фундаментальним дослідженням Arad Khan було показано, що лікувальний ефект сульфасалазину обумовлено дією 5-АСК, а сульфапірин лише забезпечує доставку препарату в товсту кишку.

Після надходження сульфасалазину в організм, менша його частина абсорбується та рівномірно розподіляється в сполучній тканині кишківника. Під впливом мікрофлори товстої кишки діюча речовина препарату розпадається на складові компоненти — сульфапіридин і 5-аміносаліцилову кислоту, які мають антибактеріальні та протизапальні ефекти. Значна частина сульфасалазину бере участь у ентерогепатичній рециркуляції, тому препарат знову надходить у кишечник. Механізмом протизапальної дії цих лікарських засобів є пригнічення синтезу цитокінів (TFN- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6), лейкотрієнів, тромбоксанів, простагландинів.

Наявність багатьох побічних ефектів сульфасалазину — анемія внаслідок дефіциту фолієвої кислоти, нудота, блювання, гострий панкреатит, олігоспермія, порушення функції нирок та інші, які зустрічались у 10–50% хворих, сприяли синтезу «чистих» препаратів 5-АСК, які вміщували 5-АСК у вигляді мономера (месалазин).

Згідно з експериментальними дослідженнями накопичення 5-АСК відрізняється у різних типах клітин товстої кишки. Воно найбільш виражене в епітелії крипт і вдвічі нижче в ендотелії та клітинах власної пластинки слизової оболонки, включаючи імунні клітини.

Препарати 5-АСК розподіляють на 2 групи:

- препарати із рН-залежним вивільненням 5-АСК (салофальк, месакол, асакол), які покриті оболонкою із еугідрата (Eugidratatis sadoz), що запобігає руйнуванню препарату соляною кислотою. Крім цього, така оболонка забезпечує рН-залежне, не пов'язане із дією бактерій, вивільнення діючої речовини в термінальних відділах тонкої та товстої кишок;
- препарати із повільним безперервним вивільненням 5-АСК — це мікрогранули месалазину, вкриті етилцелюлозною оболонкою, що забезпечує поступове незалежне від рівня рН вивільнення діючої речовини на протяжності всього кишківника. Препарати можуть бути використані при будь-якій локалізації запального процесу в кишечнику.

Доведено, що оральне призначення препаратів 5-АСК (Месалазин і Сульфасалазин) рекомендується як терапія першої лінії для індукції при легкій і середньоважкій активності виразкового коліту. Пероральний месалазин призначається у дозі від 60 до 80 мг/кг на добу (не більше 4,8 г/добу) в 2 прийоми. Ректальні препарати 5-АСК призначаються в дозі 25 мг/кг до 1 г/добу.

Сульфасалазин застосовується в дозі 70 — 100 мг/кг/добу (максимальна доза 4 г/добу). Максимальна доза пероральних і ректальних препаратів звичайно не перевищує стандартну дозу для перорального прийому більш ніж на 50% або 6,4 г/добу в дорослих. Поступове збільшення дози сульфасалазину протягом 7-14 днів може знизити ризик дозозалежних небажаних явищ, таких як головний біль і розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Через 7-14 днів після початку терапії за шкалою PUSAI проводять оцінку відповіді на лікування. За відсутності відповіді на оральний месалазін протягом 2 тижнів вирішується питання щодо додавання топічної терапії препаратами 5-АСК (супозиторії), якщо вона ще не призначалась, чи додавання орального преднізолону.

Ліки призначається протягом 8–12 тижнів, з поступовим переходом на підтримуючу дозу. Для профілактики рецидивів хвороби залежно від віку рекомендовано не менше 40 мг месалазину на кг маси тіла в два прийоми. (рівень доказовості А).

Комбінація оральних 5-АСК з топічними 5-АСК більш ефективна, ніж тільки оральний прийом.

Ректальне призначення 5-АСК більш ефективно і йому слід віддавати перевагу порівняно з ректальним призначенням стероїдів.

Підтримуюча терапія препаратами 5-АСК після досягнення стійкої ремісії повинна проводитись необмежено довго (за умов переносимості) та дорівнювати дозі, використаній для індукції ремісії, хоча можливе застосування зменшеної дози (але не менше 40 мг/кг або 2,4 г/добу).

Відсутність відповіді на пероральний месалазін протягом 2 тижнів є показанням до призначення альтернативного лікування, наприклад, до підключення місцевої терапії (якщо ще не проводилась) або призначення пероральних кортикостероїдів.

Побічні ефекти аміносалицилатів включають головний біль, нудоту, втрату апетиту, блювання, біль і спазми в шлунку, діарею, метеоризм, алергічні реакції. За наявності у пацієнтів з ВК *артриту* рекомендовано застосування для підтримуючої терапії *сульфасалазину*.

Протипоказання: гіперчутливість до сульфаніламідів і похідних саліцилової кислоти, порушення функції печінки, нирок, анемія, дитячий вік до 5 років.

Системні кортикостероїди

Накопичений досвід використання глюкокортикоїдів (ГК) свідчить про те, що терапевтичний ефект цих ліків є багатофакторним завдяки різним механізмам їх дії, а саме шляхом трансактивації або трансрегресії.

Показано, що трансактивація через ГК-рецептори призводить до модуляції функції певного кола генів, що, наприклад, визначають ефекти впливу на костну тканину, толерантність до глюкози, артеріальний тиск.

Придушення протизапальних генів здійснюється незалежно від сутності реагуючих елементів ГК-рецепторів трансрепресією. Це означає, що ГК-рецептор як мономер з приєднаним до нього стероїдом здатен зв'язуватися з такими транскрипційними факторами, як NFκB та API й перешкоджати виконанню ними прозапальних функцій.

Завдяки наведеним механізмам ГК пригнічують як ранні етапи запалення — вивільнення запальних медіаторів, вазодилатацію, підвищенню судинну проникливість, лейкоцитарну інфільтрацію, так і пізні (активація фібробластів, відкладення колагену, проліферація судин).

Спектр препаратів ГК достатньо широкий, вони відрізняються за показниками глюкокортикоїдної та мінералокортикоїдної активності, потужністю та тривалістю дії.

Показання до призначення:

Пероральні стероїди рекомендують застосовувати при середньоважкій атаці без системних проявів або у пацієнтів, які не досягнули ремісії на тлі терапії оптимальною дозою препаратів 5-АСК та у пацієнтів з важкою формою ВК.

Доза преднізону або преднізолону для перорального прийому складає 1 мг/кг маси тіла і не повинна перевищувати у більшості дітей 60 мг на добу; для внутрішньовенного — 20-60 мкг протягом трьох хвилин.

Орієнтовну схему зниження дози преднізолону дітям з виразковим колітом (в мг/добу) наведено в схемі:

1 тиж.	2 тиж.	3 тиж.	4 тиж.	5 тиж.	6 тиж.	7 тиж.	8 тиж.	9 тиж.	10 тиж.	11 тиж.
60*	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
50*	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
45*	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

* Можна вводити внутрішньом'язово (глибоко в сідничний м'яз) по 20 мкг/добу дітям 6-12 років, по 25-50 мкг/добу дітям від 12 років.

Після перших 2–3 тижнів терапії при PUCAI від 15 до 30 рекомендується продовжити прийом преднізолону в тій же дозі; при PUCAI >35: збільшення до доз, які використовувалися на 1–2 етапах лікування протягом тижня, потім почати зниження дози з меншою швидкістю; при PUCAI >60 або збільшення PUCAI не менше ніж на 20 балів треба розглянути можливість перегляду терапії.

Після досягнення малої дози для зниження ризику небажаних явищ можливий прийом препарату через день. Слід пам'ятати про можливість надниркової недостатності навіть через багато місяців після відміни стероїдів.

Виходячи з досвіду відділення гастроентерології, схема призначення системних кортикостероїдів має розбіжності з вищеназваною схемою європейських експертів. А саме, максимальна доза кортикостероїдів призначається із розрахунку 1–1,5 мг/кг маси тіла протягом 4–6 тижнів з подальшим щотижневим зниженням дози на 2,5 мг до повної відміни препарату. Така схема призначення дає змогу значно знизити ризики розвитку побічних ефектів, отримати більш стійкий термін ремісії захворювання.

Під час лікування кортикостероїдами спостерігаються випадки стероїдорезистентності — збереження активності захворювання при прийомі адекватної дози глюкокортикоїдів (ГК) протягом 7–14 днів. Стероїдозалежність гормональна констатується при досягненні клінічної ремісії на тлі терапії ГК і відновленні симптомів захворювання при зниженні дози або після повної відміни препарату, а також у разі, якщо терапія стероїдами не припиняється протягом 14–16 тижнів, що потребує перегляду тактики лікування.

Розвиток резистентності пов'язують з підвищенням рівня експресії Р-глікопротеїну, що кодує ген ABCB1. Іншим механізмом розвитку резистентності називають дисфункцію на рівні рецепторів глюкокортикоїдів з активацією NF- κ B, що призводить до зниження транскрипційної активності цих рецепторів.

Загальний курс лікування ГК не повинен перевищувати 3 місяці. З метою запобігання остеопорозу рекомендується контролювати рівень калію, вітаміну Д, проводити денситометрію.

Прийом препаратів ГК може супроводжуватися низкою побічних ефектів – ранніх, пізніх та ефектів від відміни ліків. Ранні ефекти — косметичні прояви, розлади сну, диспепсія, порушення толерантності до глюкози. Пізні ефекти – це остеопороз, некроз голівки стегнової кістки, підкапсульна катаракта та ін. Ефект від припинення лікування — гостра

адrenalова недостатність, артралгії, підвищений тиск, синдром псевдо-ревматизму з міальгіями, інфекційні хвороби.

Побічні ефекти виникають унаслідок порушень водно-електролітного балансу, обміну ліпідів, зниження кишкової абсорбції кальцію, вітаміну Д, пригнічення синтезу остеобластів, негативного впливу на гіпокамп головного мозку.

Імуносупресори

У разі неефективності стандартної терапії глюкокортикоїдами внаслідок розвитку стероїдозалежності або стероїдорезистентності, за наявності тяжкого або рецидивуючого перебігу ВК показано призначення імуносупресорів — циклоспорину, такролімусу, метотрексату, 6-меркаптурину, азатіоприну.

Циклоспорин — активний імунодепресант, отриманий екстракцією гриба *Troglodytes infatum*. Механізм дії обумовлений формуванням комплексу циклоспорину із цитоплазматичним рецептором білка, що інгібує кальціневрин, відповідальний за активацію прозапальних транскрипційних факторів, наслідком чого є запобігання синтезу цитокінів IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4.

Такролімус — макролідний антибіотик, що продукується *Streptomyces tsukubaensis*, є аналогом циклоспорину за імуносупресивним ефектом.

Поступаючи в клітину, такролімус зв'язується з цитоплазматичним білком FK-зв'язуючим протеїном, який подавляє фосфатазу кальціневрину — ферменту, необхідного для Т-лімфоцитарного специфічного ядерного фактору, що регулює продукцію IL-2 та IFN- γ , пригнічуючи Т-клітинну активацію.

Циклоспорин та такролімус — швидкодіючі препарати. Їх своєчасне призначення дає змогу в 40% випадків уникнути хірургічного лікування. Але їх використання обмежено значними побічними ефектами (ушкодження нирок та печінки, підвищення артеріального тиску, шлунково-кишкові розлади, тощо). Циклоспорин та такролімус рекомендовано застосовувати коротким курсом (не більше 3-х місяців) з подальшим переходом на імуносупресанти пролонгованої дії.

Стандартна доза циклоспорину становить 2 мг/кг/добу. Такролімус призначається в дозі 0,1 мг/кг/добу.

Тіопурини (азатіоприн або 6-меркаптопурин) рекомендуються для підтримки ремісії у дітей з непереносимістю 5-АСК або у пацієнтів з часто рецидивуючим перебігом (2-3 загострення на рік) або розвитком гормонозалежної форми захворювання на тлі проведення терапії 5-АСК у максимальних дозах. Терапевтичний ефект тіопуринів досягається у період

до 10–14 тижнів від початку захворювання. Доза може коригуватись приблизно до 2,5 мг/кг для азатіоприну або 1–1,5 мг/кг для 6-меркаптопурина і прийматись одноразово.

Тіопурини рекомендуються для підтримуючої терапії при гострому важкому коліті після індукції ремісії за допомогою стероїдів.

Застосування метотрексату при ВК у дітей в теперішній час не рекомендується.

У зв'язку з повільним (протягом 3-х місяців) розвитком основного фармакодинамічного ефекту тіопурини не рекомендуються для індукції ремісії і застосовуються тільки як підтримуюча терапія.

Азатіоприн є антиметаболітом — пуриновим аналогом, що порушує синтез нуклеотидів, утворення ДНК і РНК, пригнічує проліферацію тканин.

Азатіоприн разом з його активним метаболітом **6-меркаптопурином** виявляє імунодепресивну дію, обумовлену гіоплазією лімфоїдної тканини, зниженням кількості Т-лімфоцитів, порушенням синтезу імунoglobulinів, формуванням антигенних фагоцитів і в результаті — пригніченням клітинно-опосередкованих реакцій гіперчутливості. Обидва препарати знижують природню кілерну та клітинну цитотоксичність.

Азатіоприн призначається у дозах 1,5–2 мг/кг маси тіла/добу, 6-меркаптопурин — із розрахунку 2,5 мг/кг маси тіла/добу за відсутності ефективності двотижневої гормональної терапії.

Тіопурини можуть викликати нудоту, блювання, зниження апетиту, лейкопенію, тромбоцитопенію, пригнічувати кровотворення та сприяти розвитку вторинної інфекції.

Біологічна терапія

Прогрес у біології і медицині наприкінці ХХ століття розширив можливості фармакотерапії виразкового коліту за рахунок використання біологічної терапії. Біологічна терапія — метод лікування аутоімунних хвороб з використанням лікарських засобів, які блокують ефекти імунної системи.

Першими біологічними препаратами, які стали широко використовуватись у клінічній практиці, були інгібітори ФНО α , які блокують біологічну активність цього цитокіну в циркуляції і на клітинному рівні. До цього класу генно-інженерних біологічних препаратів відносять химерні (інфліксімаб) і людські (адаліумаб) моноклоальні антитіла до ФНО α , а також розчинні рецептори до ФНО α — препарат етанерцепт.

Можливість призначення *інфліксимаба* розглядається у пацієнтів з хронічним непереривним або гормонозалежним перебігом ВК, що не контролюється 5-АСК і тіопуринами.

Нині інфліксимаб є препаратом першої лінії біологічної терапії у дітей з ВК і призначається у дозі 5мг/кг (3 індукованих на 2 і 6 тижнях з наступним введенням по 5 мг/кг кожні 8 тижнів як підтримуюча терапія). Може знадобитись індивідуальний підбір дози.

Інфліксимаб потрібно призначати при гормонорезистентній формі захворювання (стійкості як до пероральних, так і внутрішньовенних препаратів). Якщо інфліксимаб був призначений при гострій атаці у пацієнта, який раніше не отримував тіопурини, біологічна терапія може використовуватись як допоміжна для переходу на терапію тіопуринами. В цьому разі терапію інфліксимабом можливо зупинити приблизно через 4–8 місяців. Інфлексимаб використовується протягом 4-8 місяців.

Протипоказання до призначення: гіперчутливість, сепсис, абсцес, туберкульоз, опортуністичні інфекції, серцева недостатність середнього та важкого ступеня.

Побічна дія: відзначено з боку серцево-судинної, респіраторної систем, органів травлення, шкіри; алергічні реакції, лихоманка, міальгії, артралгії тощо.

Адалімумаб може застосовуватись тільки у пацієнтів із втратою відповіді на інфліксимаб або непереносимістю інфліксимаба. Терапію адалімумабом показано проводити за схемою: індукційна доза на 0 і 2 тижні — 120 мг і 80 мг при масі тіла ≥ 40 кг або 80 мг і 40 мг при масі тіла < 40 кг, потім підтримуюча терапія по 40 мг 1 раз у 2 тижні. Препарат вводиться підшкірно. Може знадобитись індивідуальний підбір дози.

Адалімумаб використовується у разі непереносимості чи відсутності відповіді лікуванню інфлексимабом як терапія другої лінії.

Допоміжна терапія

Виходячи з патофізіології ВК та враховуючи результати лабораторних досліджень — залізодефіцитна анемія, лейкоцитоз, гіпоальбумінемія, електролітні порушення, остеопороз, зміни складу мікробіоти, дефіцит вітаміну Д та ін. — обґрунтованим є включенням у лікувальний комплекс таких лікарських засобів: протианемічні препарати; гемостатичні ліки; антидіарейні лікарські засоби; препарати вітаміну Д, кальцію; антибактеріальні ліки; пробіотики, репаратанти.

Перелік цих ліків і їх дозування наведено в *Додатку 1*.

III. Хірургічне лікування

Показаннями до планового хірургічного лікування є:

- важкий коліт у дітей 1-го року життя;
- важкий і середньоважкий коліт за відсутності ефекту від базисної медикаментозної терапії, в тому числі глюкокортикоїдами (гормонорезистентна форма), відсутність реакції на лікування біологічною терапією;
- ускладнення ВК (кишкова кровотеча, токсична дилатація ободової кишки, перфорація товстої кишки);
- блискавичний перебіг ВК, тривала атака виразкового коліту, ендогенна інтоксикація та крововтрата призводять до виснаження хворого, глибоких метаболічних порушень, анемії, загрожують розвитку септичного стану;
- виникнення колоректального раку на тлі виразкового коліту.

Планова колектомія може бути показана дітям із активним або гормонозалежним ВК, які отримували максимальні дози 5-АСК, тіопурини і анти-ФНО-препарати або при виявленні дисплазії епітелію товстої кишки. Перед прийняттям рішення про колектомію потрібно оцінити стан хворого, провести повторну ілеоколоноскопію і виключити інші чинники симптомів. Питання про проведення колектомії вирішується колегіально з участю хірургів і дитячих гастроентерологів. Лапароскопічний хірургічний доступ у дітей безпечний, має низьку частоту ускладнень і переважно косметичні дефекти.

IV. Психосоціальна підтримка

Психологічна допомога показана всім пацієнтам, оскільки вона підвищує якість життя, полегшує адаптацію до захворювань і перешкоджає депресії.

У дітей і підлітків, особливо при нестабільному протіканні захворювання, потрібно враховувати можливе недотримання медичних рекомендацій.

Тривалість стаціонарного лікування — індивідуально до одержання терапевтичного ефекту.

Критерії якості лікування: відсутність гемоколіту, досягнення тривалої клініко-лабораторної ремісії, відсутність ускладнень, загоєння слизової оболонки товстої кишки.

Диспансерний нагляд. Огляд лікарем загальної практики — сімейної медицини, педіатром — щомісячно (перші 3 місяці після виписки із ста-

ціонару, далі кожні 3 місяці), дитячим гастроентерологом — двічі на рік; хірург — 1 раз на рік, інші спеціалісти — за вимогами.

Обсяг контрольно-діагностичних обстежень:

- клінічний аналіз крові 1 раз у 2 тижні (перші 3 місяці), далі — щомісячно протягом року, далі — 1 раз у три місяці;
- фекальні біомаркери (кальпротектин) протягом року;
- протеїнограма, біохімічні показники функцій печінки, коагулограма, гострофазові показники — за показаннями 1 раз у 3-6 місяців (перші два роки), далі — 1 раз на рік;
- колоноскопія — один раз у 6 місяців, щорічно;
- ректороманоскопія за показаннями — 1 раз у 3-6 місяців (перший рік нагляду, далі 1-2 рази на рік);
- клінічний аналіз сечі та копрограма — 1 раз у 3 місяці (перші 2 роки), далі — 1-2 рази на рік;
- аналіз калу на яйця глистів і простіші — 2 рази на рік; біохімічне дослідження калу (реакція Грегерсена) 1 раз у 3 місяці (перший рік), далі — 1 раз на рік;
- УЗД товстої кишки та органів черевної порожнини — за вимогами, ірігографія за показаннями — 1 раз на рік.

Санаторно-курортне лікування протипоказано.

V. Вакцинація

У дітей, хворих на ВК, необхідно провести оцінку графіку щеплень. Імунізація живими вакцинами не рекомендована, лише інактивованими вакцинами проти гепатиту В, грипу, стовбняка. Проведення вакцинацій не повинно перешкоджати призначенню препаратів, необхідних для індукції захворювання.

**Допоміжна терапія включає патогенетично
обґрунтовані лікарські засоби, до яких відносяться:**

Інфузійна терапія – за показаннями (розчини електролітів).

Протианемічні препарати

Для лікування залізодефіцитної анемії використовуються іонні сольові (переважно двовалентні препарати і препарати заліза (III) на основі ГПК (гідроксид полімальтозний комплекс).

Застосування сольових препаратів заліза (Актиферин, Сорбіфер Дурулес) може супроводжуватися токсичністю і розвитком таких небажаних явищ, як болі в епігастральній ділянці, запор, пронос, нудота, блювота. Сучасні препарати заліза (III) на основі ГПК (Мальтофер, Тардиферон, Ферум Лек, Суфер) не викликають зазначених ускладнень і добре переносяться хворими.

Парентеральні (внутрішньовенні і внутрішньом'язові) препарати заліза (Мальтофер, Фербітол, Венофер, Лікферр 100) показані в тих випадках, коли є протипоказання до застосування пероральних препаратів або вони неефективні.

Критеріями ефективності лікування ЗДА препаратами заліза є: ретикулоцитарна реакція на 7-10 день від початку лікування препаратами заліза, кількість ретикулоцитів підвищується на 2% – 20% – 30%; підвищення концентрації гемоглобіну до кінця 4-го тижня на 10 г/л і гематокриту 3% щодо початкових значень до лікування; поповнення заліза в депо через 3-6 місяців.

Мальтофер – рекомендована доза для підлітків віком від 12 років становить 1 таблетка препарату мальтофер (100 мг заліза). Дітям до 12 років рекомендується застосовувати мальтофер сироп, або мальтофер краплі оральні;

Тардиферон дорослим та дітям призначають після 7 років, з метою профілактики залізодефіцитних анемій, 1 таблетка на добу натще. Лікування залізодефіцитної анемії, по 1 таблетці на добу (вранці).

Суфер вводиться тільки внутрішньовенно.

Безпосередньо перед введенням Суфер необхідно розвести в 0,9% розчині натрію хлориду в максимальному співвідношенні 1:20, наприклад 1 мл Суферу (20мг заліза) в максимум 20 мл стерильного 0,9% розчину натрію хлориду. У вигляді інфузії максимально переносиму дозу призначати не частіше 1 разу на тиждень.

Діти: не більше 0,15 мл Суферу (3 мг заліза) на 1 кг маси тіла 1-3 рази на тиждень залежно від рівня гемоглобіну.

краплі Актиферин призначати переважно дітям першого року життя (1,3-4 мг заліза на кілограм маси тіла).

Фолієва, аскорбінова кислоти, вітаміни групи В — у загальноприйнятних дозах залежно від віку; сорбіфер дітям віком від 12 років призначають по 1 таблетці на добу.

Гемостатичні ліки

вітамін К (менадіон) по 0,008-0,015 г/д або

кислота амінокапронова (5%-й розчин внутрішньовенно, крапельно), діцінон (12%-й розчин в/в або в/м по 1-2 мл, або по 1/2-1 табл. 3-4 раз/день протягом 7-14 днів) (рівень доказовості Д);

канавіт дітям вводять тільки внутрішньом'язово. До 1 року — 1-2,5 мг; 1-6 років — 2,5-5 мг; 6-15 років — 5-10 мг;

кверцетин (гранули) призначати як для місцевого, так і для внутрішнього застосування дорослим та дітям віком від 12 років. Для місцевого застосування: 2 г гранул кверцетину розчинити у 10 мл води температурою 45-50 °С, настоювати до утворення однорідної в'язкої маси (гелю). Внутрішньо — 1/2 чайної ложки розвирити в 100 мл теплої води.

Антидіарейні препарати

Імодіум – симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років, початкова доза — 2 капсули (4 мг), у подальшому 1 капсула (2 мг) після кожного наступного рідкого випорожнення. Звичайна доза становить 3-4 капсули (6–8 мг) на добу.

Лоперамід – симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років. Початкова доза — 2 таблетки (4 мг), у подальшому 1 таблетка (2 мг) після кожного наступного рідкого випорожнення.

Ентерол — новонародженим не більше 1 пакетика в добу. Дітям у віці до 6 років — 1 пакетик 2 рази на добу. Дорослим і дітям віком старше 6 років — 2 пакетики або капсули 1-2 рази на день.

Лінекс — пробіотик проти діареї, немовлята і діти віком до 2 років: по 1 капсулі 3 рази на добу. Діти віком від 2 до 12 років: по 1-2 капсули 3 рази на добу. Діти віком від 12 років: по 2 капсули 3 рази на добу.

Хілак форте – краплі приймають внутрішньо до або під час їжі з невеликою кількістю рідини (за винятком молока): дітям віком старше 12 років — по 40-60 крапель на прийом; дітям від 2 до 12 років — по 20-30 крапель на прийом.

Ентеросорбенти

Смекта — до 1 року — 1 пакетик на добу; від 1 до 2 років — 1-2 пакетики на добу; старше 2 років — 2-3 пакетики на добу.

Ентеросгель — від 6 років — 1 капсула, добова — 3 капсули; діти від 6 до 14 років разова доза — 1 капсула, добова — 3 капсули; дорослі та діти віком від 14 років разова доза препарату становить 1-2 капсули, добова — 6 капсул.

Атоксил — 1-2 пакетики-саше розмішати в 50-100 мл води і приймати 3-4 рази на день до їжі.

Антибактеріальна терапія

Показана при приєднанні вторинної інфекції чи загостренні вогнищ хронічної інфекції: **Метронідозол** — дітям — по 35–50 мг/кг/добу, розділені на три прийоми, протягом 10 днів.

Ферментні препарати

Переважає віддається панкреатичним ферментам у вигляді гастрорезистентних мінімікросфер, дозування індивідуальне.

Креон 10000; 15000 од., початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі.

Для профілактики остеопорозу:

вигантол, підтримуюче лікування остеопорозу, рекомендована доза становить 2 краплі (близько 1000 МО вітаміну D3) на добу;

кальцій-Д3 нікомед – діти віком від 5 років, рекомендована доза — 1 таблетка 1-2 рази на добу за рекомендацією лікаря. Профілактика та комплексна терапія остеопорозу. Дорослим рекомендована доза — 1 таблетка 2-3 рази на добу.

Седативна терапія – за потребою.

Пробіотики – при стиханні запального процесу:

лацидофіл – містить живі ліофілізовані штами лактобактерій *Lactobacillus rhamnos* R0011, *Lactobacillus helveticus* R0052 в дозі 2 млрд. у одній капсулі (2x10⁹ КУО), які мають генетичні паспорти, максимальну ступінь адгезії до слизової оболонки, не містять гена антибіотикорезистентності, дітям від 3 років — по 1 капсулі 1 раз у день; дітям віком понад 12 років та дорослим по 1-2 капсули 3 рази на день;

мутафлор – *Escherichia coli* штаму Nissle 1917. *E. coli* Nissle є ефективною альтернативою препаратам 5-АСК [ELIb, RG A]. Застосовувати дітям віком від 15 років — 1 капсула на добу, далі — по 2 капсули на добу;

оптілакт, дітям у віці від 1 місяця до 3 років — 1 раз на добу (6 крапель), капати безпосередньо у рот або додати до молока/води. Не додавати до гарячого (!);

ентерожерміна форте, дітям застосовувати віком від 28 днів у дозі 5 мл (1 флакон) на добу;

лактувіт – дітям віком від 6 до 12 років — по 5-7,5 мл двічі на день; дітям віком до 6 років — по 2,5-5 мл двічі на день; дітям грудного віку до 1 року — по 2,5 мл двічі на день; мультипробіотики та ін.

Репаративні препарати:

альтан застосовувати внутрішньо за 15-20 хвилин до прийому їжі. Дітям та підліткам віком від 9 років призначати по 1 таблетці 2 рази на добу;

метил урацил — дози для дітей віком від 3 до 8 років — по 250 мг (1/2 таблетки 3 рази на добу), дітям віком від 8 років — по 250-500 мг 3 рази на добу.

Список використаних джерел

1. Баранов А.А. и др. Язвенный колит у детей: Клинические рекомендации. М., 2016. 53 с.
2. Валуysких Е.Ю., Светова И.О. и др. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. *Бюллетень СО РАМН*. 2009;2(136): 81-88.
3. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):99-104. doi: 10.26442/20751753.2018.12.180062
4. Габруская Т.В. Генетические маркеры воспалительных заболеваний кишечника: роль в патогенезе. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2009;4:7-10.
5. Главнов П. В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник СПб-ГУ*. 2015;4:48-72.
6. Горелов А.В., Каннер Е.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии. *Медицинский совет*. 2018;2:140-145.
7. Горобець А.О. Неспецифічний виразковий коліт у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 2015;1(61):74-80.
8. Денисова М.Ф. та ін. Особливості перебігу виразкового коліту в дітей на сучасному етапі. *Здоров'я дитини*. 2017;12(2): 136-141
9. Денисова М.Ф. и др. Сравнительная клиничко-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. *Здоровье ребенка*. 2016;2(70):10-15.
10. Денисова М.Ф. Современные подходы к диагностике язвенного колита у детей. *Современная педиатрия*. Київ, 2014;3:113-115.
11. Денисова М.Ф. та ін. Прогностичні морфологічні критерії перебігу виразкового коліту у дітей: Матеріали XII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовтня 2017 р., м. Київ). *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;11(3):17.
12. Денисова М.Ф. та ін. Фактори ризику несприятливого перебігу виразкового коліту у дітей на сучасному етапі: Матеріали XII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (11-13 жовтня 2016 р., м. Київ). *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;10(1):40-41.
13. Дорофеев А.Э. Изменения экспрессии МИС2, МИС3, МИС4, ТТФ3 в слизистой оболочке толстой кишки у больных НЯК. *Гастроэнтерология*. 2013:80-83.
14. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Патогенетическая значимость изменений слизистого барьера у больных НЯК. *Новости медицины и фармации*. *Гастроэнтерология*. 2011;367.
15. Золотова Е.А. Структурная и функциональная характеристика муцинов. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014;1(9):66-72.
16. Золотова Н.А. и др. Экспрессия муцинов и клаудинов в ободочной кишке при остром и хроническом экспериментальном колите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;4:23-26.

17. Золотова Н.А., Макарова О.В. Барьерная роль муцинов толстой кишки в норме и при язвенном колите. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2016; 3(19):69-74.
18. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. 704 с. (Серия «Национальные руководства») С. 460–490
19. Князев О.В. и соавт. Инфликсимаб в терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5:64-68.
20. Корниенко Е.А. и др. Топические стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010;1:2-6.
21. Лісяна Т.О. та ін. Стан біоценозу кишечника у дітей з виразковим колітом. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2019;33(1):27-34.
22. Лоранская И.Д. Генетические исследования при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника. *Журнал детский врач. Гастроэнтерология*. 2014.
23. Лукьянова Е.М., Денисова М.Ф. Язвенный колит у детей (клиника, диагностика, лечение). Киев, 2004. 78 с.
24. Могильная Г.М., Могильная В.Л. Гастроинтестинальный защитный барьер (обзор литературы). *Морфология*. 2007;132(6):9-14.
25. Орлинская Н.Ю. и соавт. Значение морфологических исследований при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Медицинский альманах*. 2018;3. doi.org/10.21145/2499-9954-2018-3-31-35
26. Першко А.М. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):140-149.
27. Румянцев В.Г. Язвенный колит. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 424 с.
28. Селиванова Л.С., Тертычный А.С. Роль нейропептидов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*. 2015;124(2):92-96.
29. Сереброва С.Ю. и др. Фармакогенетика и воспалительные заболевания кишечника у взрослых и детей: перспективы диагностики и лечения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62:3-4.
30. Ставцев Д.С. и др. Значение иммуногенетических HLA-маркеров в развитии язвенного колита (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(6):22-26.
31. Ткачев А.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. *Практическая медицина*. 2012;3(58):17-22.
32. Хандамирова О.О., Шумилов П.В., Румянцев С.А. Особенности неспецифической иммунной реакции на микробные антигены у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский иммунологический журнал*. 2009;3(12),3-4:318-325.
33. Цуркан С. И. Факторы риска часто рецидивирующего язвенного колита. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(1):128–130.
34. Чернега Н.В. та ін. Якість життя у дітей, хворих на виразковий коліт. *Сучасна гастроентерологія*. 2017;6(98):5-8.
35. Шумилов П.В. и др. Клиническое значение пристеночной микрофлоры у детей с неспецифическим язвенным колитом. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(5):71–

76.

36. Шумилов П.В. и др. Роль иммунных нарушений и микробного фактора в развитии воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(4):13-19.
37. Adcock I.M. et al. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma. *J Exp Med*. 1995;182(6):1951-1958.
38. Ahmad T. et al. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(6):731-48.
39. Arad Khan A.K. et al. An experimental to determine the activity therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977;2:892-895
40. Armstrong G., Montrose M.N. 5-fminosalicylate retention in the murine colonic mucosa varies among cell types. *Gastroenterology*. 1998;114(4 Pt 2):g3784
41. Benchimol E.L. et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Vol. 17. P. 423-439.
42. Bernstein C.N. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2006;101:1559-1568.
43. Cavalcoli F. et al. Small Bowel Ultrasound beyond Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of the Recent Literature. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2017;43(9):1741-1752. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.04.028
44. Clark A. Post-transcriptional regulation of pro-inflammatory gene expression. *Arthritis Res*. 2000;2(3):172-174.
45. Cleyne L. et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*. 2016;387(10014):156-167.
46. Dayan B., Turner D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World J. Gastroenterol*. 2012;18(29):3833-3838.
47. Dostert A, Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharm Des*. 2004;10(23):2807-2816.
48. Ek W. E. D'Amato M. and Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):294-303.
49. Fazl Q. et al. Ulcerative colitis: a challenge to surgeons. *Int. J. Prev. Med*. 2012;3(11):749-763.
50. Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med Port*. 2011;24(2):333-338
51. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):12-18.
52. Frank M. Ruemmele; Dan Turner. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(1):1-4. doi.org/10.1016/j.crohns.2013.10.006
53. Ham M., Moss A.C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(2):113-123.
54. Helmholtz H.F. Chronic ulcerative colitis in childhood. *Am. J Dis. Child*. 1923;26:418-430.

55. Henderson P. et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012;18:999-1005. doi: 10.1002/ibd.2179
56. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011;474:307-17
57. Klapproth J-M. A. et al. A Large Toxin from Pathogenic *Escherichia coli* Strains That Inhibits Lymphocyte Activation. *Infect Immun.* 2000;68(4):2148–2155.
58. Kolho K.L. Assessment of disease activity in pediatric ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;17:1–8.
59. Langner C. et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511–527. doi: 10.1007/s00428-014-1543-4.
60. Lees C.W. et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut.* 2011;60(12):1739–1753. doi: 10.1136/gut.2009.199679.
61. Levine A. et al. Atypical disease phenotypes in paediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):370–377. doi: 10.1002/ibd.23013.
62. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992;136:191–8.
63. Micle E. et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):687–708. doi: 10.1097/MPG.0000000000001896.
64. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185–94.
65. Orchard T.R. et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118(2):274–278.
66. Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(15):1708–1722.
67. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5–aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J.* 1989;298:82–86.
68. Rokitansky K.A. A manuel of pathologic anatomy. *G Volumes Zondon*: Syndedham Society, 1849–1859.
69. Rotstein O.D. et al. A soluble *Bacteroides* by-product impairs phagocytic killing of *Escherichia coli* by neutrophils. *Infect Immun.* 1989;57(3):745–753.
70. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017;152, 327–339.e4 doi: (10.1053/j.gastro.2016.10.012
71. Spiik A.K. et al. Interference of eukaryotic signalling pathways by the bacteria *Yersinia* outer protein YopJ. *Immunol Left.* 1999;68:199–203.
72. Thomsen L et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med.* 1998;4(7):848–851.
73. Turner D. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;Aug;67(2):257–291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.

74. Turner D. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;Aug;67(2):292-310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036.
75. Turner D. et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):574–588.
76. Turner D. et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3):340–361.
77. Vilela E.G. et al. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(9):872–881.
78. Weronica E. Ek, Mauro D'Amato, and Jonas Halfvarson. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):294–303.
79. Wilks S. Morbid Appearances in the intestnes of miss Banks. *Medical Times and Gazette.* 1859;2:264-265.

ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ

Р. В. Марушко

Визначення

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) — це об'єднуюча назва групи захворювань дихальних шляхів, спричинених широким спектром інфекційних збудників і поєднаних спільними особливостями епідеміології, патогенезу ураження дихальних шляхів, що супроводжуються розвитком респіраторного та інтоксикаційного синдромів.

Збудниками інфекції при ГРЗ можуть бути різноманітні мікроорганізми, серед яких віруси — переважна більшість. Із значної кількості вірусів, які існують у природі, більше 300 видів вірусів спроможні викликати ГРЗ. Найбільш часто зустрічаються віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитійний вірус, риновіруси, коронавіруси, реовіруси, аденовіруси, деякі серотипи ентеровірусів. Тому частіше використовується діагноз «гострі респіраторні вірусні захворювання» (ГРВЗ). ГРВЗ — це група ГРЗ, що зумовлені винятково вірусами і є невід'ємною частиною поняття ГРЗ, але на практиці термін ГРЗ застосовується у разі підозри на невірусну етіологію захворювання.

Через велику поширеність ГРВЗ є серйозною проблемою охорони здоров'я, які в структурі всіх інфекційних захворювань складають до 90%. Найбільш високий рівень захворюваності відзначено у дітей. Саме в цій віковій категорії для перебігу ГРВЗ характерним є розвиток важких синдромів (бронхообструктивного та гіпертермічного, синдрому крупу) і бактеріальних ускладнень (пневмонія, середній отит, риносинусити), які визначають тяжкість та ускладнюють лікування.

Переважає більшість вірусів мало контролюються існуючими способами специфічної і неспецифічної профілактики, а висока швидкість мутацій вірусів і швидке формування їх резистентності до противірусних препаратів є суттєвою перешкодою ефективному лікуванню вірусної інфекції, яка в останні роки має постійну тенденцію до збільшення.

Епідеміологія

ГРЗ або ГРВЗ є найбільш частими захворюваннями, особливо у дітей, які в періоди епідемічних спалахів досягають 60–70% і більше від усіх, хто звертається за медичною допомогою. У період епідемій відзначається переважання певної нозології, але ніколи етіологічна структура не буває однорідною. Навіть під час епідемії грипу реєструються й інші ГРВЗ.

Якщо говорити про період поза епідемією грипу, до 50% всіх випадків припадає на риновірусну інфекцію, до 15% — на коронавіруси, ще близько 15% — на віруси грипу, на ентеровіруси і аденовіруси — приблизно по 5% всіх випадків захворювань.

Часто ГРЗ, які можуть бути викликані різноманітними вірусними збудниками, а також збудниками інших мікроорганізмів, схожі і відрізнити їх неможливо. Основними клінічними проявами є симптоми запалення верхніх дихальних шляхів за відсутності або при легкому перебігу системних симптомів та ознак. У світовій літературі для визначення цієї групи захворювань застосовується таке поняття як «застуда» (Common Cold). Такі захворювання мають короткочасний перебіг, тому етіологічний чинник, який зумовив респіраторний синдром, навіть у разі найбільш детального обстеження хворого встановити не вдається. Слід пам'ятати про можливі негативні наслідки, але у більшості випадків перебіг цих захворювань протікає без тяжких ускладнень.

При ГРВЗ джерелом інфекції є хвора людина з клінічними проявами захворювання. Виділення збудника відбувається уже в період інкубації, однак найбільша небезпека виникає саме в період гострого періоду. Тривалість виділення вірусу іноді може становити 1–2 міс. і довше. Сьогодні відомо, що зараження можливе також від птахів, свиней, при цьому відбувається модифікація вірусів, які набувають інших властивостей, також змінюються шляхи їх передачі.

Основним шляхом передачі є повітряно-крапельний: вірус передається зі слизом і слиною, які виділяються при розмові. Повітряний шлях передавання збудника, висока сприйнятливість населення майже до всіх вірусів зумовлює основну епідеміологічну особливість — швидкість та широту їхнього розповсюдження. Вони майже необмежені, суттєво зростають у періоди сезонного імунодефіциту, що виникає у зимовий та зимово-весняний періоди.

Інший шлях інфікування — контактний: вірус осідає на різних поверхнях, здатний перебувати на руках хворого. З рук вірус переноситься на різні предмети і поверхні, а потім і на руки здорової людини, яка контактує з цими поверхнями. Подальше інфікування відбувається при попа-

данні вірусу на слизові (порожнина рота, ніс, очі), неодноразово торкаючись немитими руками до обличчя.

З упровадженням новітніх технологій у практичну медицину незвичайними шляхами інфікування можуть бути трансплантати, а також вже відомий шлях, який застосовується упродовж років — парентеральний, зокрема, при переливанні крові та кровозамінників.

Етіопатогенез

Найбільша частка в етіологічній структурі ГРЗ належить респіраторним вірусам і сьогодні добре відома значна кількість збудників ГРВЗ, які переважно належать до 9 різних груп вірусів (грип, парагрип, адено-, РС-, пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси).

Внесок окремих вірусів у розвиток захворювання варіабельний і залежить від віку пацієнтів та пори року, але відомо, що риновіруси є найчастішими збудниками у всіх вікових групах. В структурі ГРВЗ риновірусна інфекція становить 30–50%, при цьому в осінній період етіологічне значення риновірусів зростає до 80%. Віруси грипу відповідальні за 5–15% випадків ГРВІ, коронавіруси обумовлюють до 15%, респіраторно-синциціальний вірус (РСВ), аденовіруси та ентеровіруси зустрічаються значно рідше (<5%). Нерідко у хворих із застудою виявляють два і більше вірусів.

Протягом року кожна дитина може перехворіти на респіраторне захворювання щонайменше 6–8 разів. Це пов'язано з тим, що імунна система дітей, особливо раннього віку, ще не сформована. Крім того, в цьому віці організм зустрічається з різноманітними вірусами, проти яких імунна система не має захисту.

Інкубаційний період більшості вірусних хвороб — від 2 до 7 днів. Виділення вірусів хворим максимальне на 3 добу після зараження, різко знижується до 5 дня; неінтенсивне виділення вірусу може зберігатися до 2 тижнів. Симптоми ГРВЗ є результатом не тільки ураження вірусами слизової оболонки, скільки реакції системи вродженого імунітету.

ГРЗ у дорослих найчастіше спричиняють такі бактеріальні мікроорганізми, як умовно-патогенна кокова мікрофлора (гострі фарингіти, бронхіти), особливо виокремлюють такі небезпечні та висококонтагіозні менінгококову інфекцію, дифтерію, крім того, ГРЗ викликають легіонели, мікоплазми, хламідії. Вони призводять до розвитку різноманітних клінічних проявів — назофарингітів, ангін (гострих тонзилітів), бронхітів. Збудники цієї групи частіше, ніж віруси, викликають розвиток пневмонії.

Слід відзначити, що при порушеннях стану клітинного імунітету відбувається формування персистенції таких мікроорганізмів, як мікоплазма,

хламідії, рикетсіози, тому в багатьох випадках розвиток інфекційного захворювання пов'язаний не з черговим зараженням, а з реактивацією персистуючої інфекції, що необхідно враховувати у лікуванні. Умовно-патогенна мікрофлора, насамперед кокова, яка викликає ГРЗ, не має ознак персистенції інфекційного процесу.

При ГРВЗ можна розглядати такі етапи патогенезу:

- ураження вірусами клітин циліндричного миготливого епітелію, який є головною мішенню вірусів;
- розмноження вірусів у епітелії верхніх дихальних шляхів та його ушкодження;
- генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів;
- формування системної клітинної імунної відповіді, стимуляція розвитку серологічних реакцій;
- завершення інфекційного процесу, розвиток серологічних реакцій, репаративні процеси відновлення.

Важливим наслідком впливу інфекційного процесу на організм дитини є те, що одужання відбувається за рахунок активізації клітинного захисту, в той час як антитіла з'являються пізніше та мають значення переважно для профілактики повторного зараження.

Класифікація гострих респіраторних захворювань

ГРЗ класифікуються з використанням Міжнародної статистичної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду (хвороби органів дихання/J00-J99):

- J 00** Гострий назофарингіт;
- J 01** Гострий синусит;
- J 02** Гострий фарингіт;
- J 03** Гострий тонзиліт;
- J 04** Гострий ларингіт та трахеїт;
- J 06** Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинної та неуточної локалізації;
- J 10** Грип, викликаний ідентифікованим вірусом грипу;
- J11** Грип, вірус неідентифікований;
- J 20** Гострий бронхіт;
- J 21** Гострий бронхіоліт;
- J 22** Гостра респіраторна інфекція нижніх дихальних шляхів неуточнена.

Залежно від клінічної форми ураження респіраторного тракту при ГРВЗ розглядають такі діагнози: риніт, назофарингіт, кон'юнктивіт, ларингіт, трахеїт, ларинготрахеїт, бронхіт, бронхіоліт. При постановці діагнозу слід пам'ятати, що термін ГРЗ — це об'єднуюче поняття гострих захворювань дихальних шляхів, спричинених широким спектром інфекційних збудників, серед яких невірусні займають лише 5%, в той час як ГРВЗ займають провідне місце у структурі захворювань респіраторного тракту (близько 95%), при цьому різні вірусні збудники мають свої відмінності і клінічні ознаки. При підтвердженні етіологічної причини захворювання уточнення вноситься у діагноз.

Приклад діагнозу. *Гострий назофарингіт риновірусної етіології. Гострий ларингіт парагрипозної етіології.*

Клінічні ознаки

Варіабельність клінічних проявів ГРВЗ обумовлена різноманітністю етіологічних агентів захворювання, але загальним для проявів різних збудників ГРВЗ є ураження дихальних шляхів із відмінністю клінічних симптомів та переважної локалізації запального процесу.

Так, риновіруси та коронавіруси мають тропізм переважно до слизової оболонки носа, реовіруси — носа та глотки, парагрипозні віруси — гортані, вірус грипу — трахеї, РС-вірус — бронхів та бронхіол, аденовіруси — лімфоїдної тканини глотки і кон'юнктиви. Хоча загалом вони зумовлюють запалення усіх відділів дихальних шляхів, однак різною мірою.

Зазвичай для всіх ГРВЗ характерним є гострий початок. Захворювання починається гостро, часто супроводжується підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр (37,5–38 °С). Фебрильна лихоманка більш властива грипу, аденовірусній та ентеровірусній інфекціям. Підвищена температура у 82% хворих знижується на 2–3 день хвороби; більш тривалий час (до 5–7 днів) фебрилітет тримається при грипі та аденовірусної інфекції. Наростання рівня лихоманки при маніфестації хвороби, симптоми бактерійної інтоксикації у дитини повинні насторожувати щодо приєднання бактеріальної інфекції. Повторний підйом температури після короткочасного поліпшення нерідко буває при розвитку гострого середнього отиту на тлі тривалої нежиті. Окремі клінічні прояви мають свої особливості, які визначаються при медичному обстеженні та використовуються при постановці діагнозу.

Риніт — запалення слизової оболонки носа, характерними скаргами є відчуття закладеності та утрудненим диханням через ніс, виділення з носових ходів. При обстеженні відзначаються серозні, слизисті, сли-

зисто-гнійні або кров'яністі виділення, слизова оболонка гіперемована, набрякла, іноді вкрита кірочками.

Фарингіт — запалення слизової оболонки глотки, яке проявляється відчуттям помірного болю при ковтанні, рідше — печією. При прямій фарингоскопії спостерігається гіперемія і набряк слизової оболонки задньої стінки глотки, своєрідна зернистість, інколи — дрібні крововиливи. Фарингіт також характеризується непродуктивним, часто нав'язливим кашлем. Цей симптом викликає крайнє занепокоєння батьків, доставляє неприємні відчуття дитині, оскільки кашель може бути дуже частим. Такий кашель погано піддається лікуванню бронходилататорами, муколітиками, інгаляційними глюкокортикоїдами.

Назофарингіт — характерні скарги на закладеність носа, виділення з носових ходів, неприємні відчуття у носоглотці: печіння, поколювання, сухість, нерідко скупчення слизу, яке у дітей, стікаючи по задній стінці глотки, може викликати продуктивний кашель.

При поширенні запалення на слизову оболонку слухових труб (евстахеїт) з'являються шум і біль у вухах, може знизитися слух.

Вікові особливості перебігу назофарингіту: у грудних дітей — лихоманка, виділення з носових ходів, іноді — занепокоєння, труднощі при годуванні та засинанні. У старших дітей типовими проявами є симптоми риніту (пік на 3 день, тривалість до 6–7 днів), у 1/3–1/2 хворих — чхання і/або кашель (пік в 1 день, середня тривалість — 6–8 днів), рідше — головний біль (20% в 1-й і 15% — до 4-го дня).

Ларингіт — запалення слизової оболонки гортані, що може виникнути не лише за умови дії інфекційних агентів, а й інших факторів. Основними скаргами є відчуття дряпання, садіння або помірний біль у горлі, кашель. При обстеженні спостерігаються зміна тембру голосу (сиплий до афонії), сухий, «гавкаючий» кашель. При ларингоскопії виявляється гіперемія і набряк слизової оболонки гортані, потовщення та гіперемія істинних голосових зв'язок. У дітей частим ускладненням гострого ларингіту є несправжній круп, який потребує виключення діагнозу дифтерії гортані.

Слід бути уважним щодо типового гострого тонзиліту (клінічно лакунарна чи фолікулярна ангіна), який може супроводжуватися симптомами ларингіту. Враховуючи актуальність розвитку спалаху дифтерії в Україні, необхідно проведення диференціальної діагностики.

Трахеїт — запалення слизової оболонки трахеї. Хворі скаржаться на дряпання і біль за грудниною, сухий кашель. При цьому біль за грудниною набуває ниючого характеру, посилюється при кашлі, не усувається жодними анальгетиками чи спазмолітиками. Навіть глибокий вдих може

спричинити напад сухого кашлю. При обстеженні аускультативно вислуховується жорстке дихання та сухі хрипи над трахеєю.

Бронхіт — розглядають у комплексі з ураженням верхніх відділів респіраторного тракту при ГРВЗ, а при РС-інфекції це провідний синдром. У разі поєднання із пневмонією, бронхіт та бронхіоліт не відносять до ГРВЗ. Клінічними ознаками бронхіту є кашель, спочатку сухий, а надалі — зі слизистим мокротинням, сухі хрипи, порушення бронхіальної прохідності у вигляді подовженого видиху, утруднення дихання, що краще визначити за допомогою спірографії чи пневмотахометрії.

Ларинготрахеобронхіт (круп) — вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, яка часто спостерігається у дітей дошкільного віку у віці від 6 місяців до трьох років з піком захворюваності в 1–2 роки.

Загальний стан, як правило, легкий і середньої важкості, хоча іноді може викликати виражені обструктивні порушення. Приєднання вторинної бактеріальної інфекції може спостерігатися на п'ятий день хвороби.

Починається з ринореї, легкого кашлю та низької температури, яка може тривати до трьох днів. Потім у дитини розвиваються характерні ларингітний кашель, осиплість та інспіраторна задишка. Плач або збудження посилюють симптоми. Найбільш оптимальне положення дитини вертикальне. Обстеження виявляє хриплий голос, тахіпное і помірне запалення глотки.

Зниження насичення киснем є пізньою ознакою тяжкості крупу. Оскільки ларинготрахеобронхіт — це інфекція верхніх дихальних шляхів, газообмін у альвеолах не порушений.

Бронхіоліт — це найтяжча форма гострого бронхіту зі значним порушенням бронхіальної прохідності на рівні найдрібніших бронхів і бронхіол, що проявляється задишкою, розвитком обструктивної емфіземи та дихальною недостатністю. Як правило, хворі немовлята мають симптоми інфекції верхніх відділів респіраторного тракту. У дітей до 2-місячного віку і недоношених початок бронхіоліту може характеризуватися повторними нападами апное. При обстеженні виявляються періоральний ціаноз, виражені втягнення поступливих місць грудної клітки і дистанційні хрипи. Лихоманка можлива часто, але не завжди.

Клінічна характеристика захворювань, що входять у групу ГРВЗ

Грип. Вірус грипу належить до родини ортоміксовірусів. Особливістю антигенної структури є те, що оболонка вірусу грипу містить поверхневі антигени: гемаглютиніни (H) та нейрамінідази (N). Нейрамінідаза визначає ферментативну активність вірусу, а гемаглютинін, який має високу мінливість та імуногенність, здатен гемолізувати еритроцити. Гемаглю-

тинін та нейрамінідаза є факторами агресії вірусу грипу. Обидва поверхневих антигени дуже мінливі, що є причиною появи нових антигенних варіантів вірусу. Вірус може існувати у людей, свиней і птахів, що сприяє обміну частками геному, внаслідок чого можуть утворюватися нові віруси грипу як тваринного, так і людського світу.

У клініці грипу можна виділити два основних синдроми — інтоксикаційний і катаральний. Серед усіх ГРВЗ саме при грипі інтоксикаційний синдром найбільш значний. Особливостями цього синдрому є: висока короткочасна (3–5 днів) температура тіла з лихоманкою після відчуття мерзлякуватості, значний м'язовий біль, головний біль із типовою локалізацією в надбрівних дугах, параорбітальних і скроневих ділянках. Катаральний синдром формується наприкінці 1-ї доби хвороби.

Катаральний синдром проявляється переважно у вигляді трахеобронхіту, який характеризується ниючим болем за грудниною, що посилюється під час кашлю. Однак спостерігаються симптоми ураження інших відділів дихальної системи: сухість і дертя у горлі як прояви фарингіту, закладеність і сухість слизової оболонки носа — риніту. Зовнішній вигляд хворого характеризується набряком і гіперемією обличчя, блискучими очами, ін'єкцією судин кон'юнктиви.

Тяжкість перебігу грипу та розвиток ускладнень залежать від віку, імунного статусу і наявності супутньої патології. Найбільш важкі форми захворювання відзначаються у дітей молодшого віку (до 4 років), осіб старшого віку, а також у людей з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, органів дихання, порушеннями обміну речовин і функцій імунної системи. Ступінь тяжкості визначається виразністю симптомів загальної інтоксикації — гіпертермії, неврологічних симптомів, геморагічного синдрому та ін.

У дітей особливостями перебігу грипу є розвиток таких симптомів, як сонливість, нудота, блювота, болі в животі, діарея.

Пташиний грип. Збудником захворювання є вірус грипу типу А (H5N1), який раніше вважався непатогенним для людини, оскільки респіраторний епітелій людини не містив специфічних для цього штаму рецепторів. Розповсюдження пташиного грипу в людській популяції стало можливим після подолання міжвидового бар'єру, що сприяло здійсненню передачі інфекції від людини до людини. Зараження пташиним грипом відбувається найчастіше повітряно-пиловим шляхом (у птахів грип — кишкова інфекція) або при контакті з кров'ю хворих птахів.

Типовими клінічними ознаками цієї хвороби є підвищення температури тіла до 38–41 °С, мерзлякуватість, кон'юнктивіт, міалгія, прогресив-

ний розвиток дихальної недостатності та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Інкубаційний період становить 2–4 дні. Захворювання починається гостро з підвищення температури тіла $>38^{\circ}\text{C}$, кон'юнктивіту, міалгії, болей при ковтанні та ринореї. У більшості хворих відзначають блювання і водянисту діарею без патологічних домішок.

З 2-го дня хвороби з'являється ураження нижніх дихальних шляхів. При рентгенологічному дослідженні легень виявляють дифузні інфільтрати, здатні до швидкого злиття та поширення. Подальший перебіг захворювання супроводжується розвитком гострого дистрес-синдрому з дихальною недостатністю, ураженням печінки, нирок (гостру ниркову недостатність реєструють у 30% хворих).

Найтяжчий перебіг захворювання відзначають у дітей раннього віку, який може супроводжуватися приєднанням порушення свідомості та судом, зумовлених розвитком енцефаліту, що з'являються до розвитку основних клінічних симптомів.

Риновірусна інфекція. Риновіруси — одні з найменших за розміром вірусів, належать до роду *Enterovirus*, родини *Picornaviridae*. Це РНК-вмісні віруси, а велика кількість серотипів вірусу призводить до того, що людина, інфікуючись новим вірусом, може хворіти дуже часто. Джерелом інфекції є хвора людина. Механізм передачі — повітряно-краплинний (переважно внаслідок чхання, коли вірус може поширюватися від джерела інфекції одразу на 4–5 м). Сприйнятливість укр. висока. Імунітет нетривалий і нестійкий.

Інкубаційний період становить 1–6 діб. Риновірусна інфекція розпочинається із закладення носа, чхання, появи слизистих і водянистих виділень, кількість яких збільшується. У багатьох хворих виникають дряпання в горлі, підкашлювання, кон'юнктивіт із слюзотечею, знижуються нюх і смакові відчуття. Проте загальна інтоксикація виражена слабо або відсутня, що пов'язано з відсутністю вірусемії, температура тіла нормальна або субфебрильна. Обличчя бліде, зовнішні носові ходи гіперемовані, набряклі, рот напіввідкритий. На губах нерідко висипає герпес. Слизова оболонка носа гіперемована, набрякла. Іноді дещо збільшені підщелепні та верхні шийні лімфатичні вузли. Хвороба триває не довше ніж 2 тижні.

Реовірусна інфекція. Тропізм реовірусів відображений в їх назві — *Respiratory Enteric Orphan Viruses*. Етіологія. Збудник — реовірус, який містить РНК. Відомо три серотипи реовірусів.

Джерело інфекції — хворий з клінічно вираженою або безсимптомною формою хвороби. Шлях передачі інфекції — повітряно-краплинний та фекально-оральний. Хворіють переважно діти першого року життя.

Хвороба починається гостро і проявляється або катаром верхніх дихальних шляхів, або поєднанням його з кишковими розладами. При синдромі катару верхніх дихальних шляхів загальний стан хворого майже не змінюється.

Поєднання його з кишковими розладами супроводжується явищами загальної інтоксикації (підвищення температури тіла до 38 °C і більше, зниження апетиту аж до відмови від їжі), метеоризмом, болями в животі, нудотою, блюванням, діареєю з пінистими випороженнями дуже неприємного запаху. Тривалість хвороби — 6–10 днів.

Аденовірусна інфекція. Аденовірусна інфекція характеризується підгострим початком із помірно вираженим інтоксикаційним синдромом (навіть за умови високої температури тіла самопочуття хворого залишається відносно задовільним) та поліморфізмом клінічних проявів, що зумовлений тропністю аденовірусів до клітин макрофагальної системи — лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, епітелію слизових оболонок очей, дихального, травного та сечового трактів, нервових клітин. Поліморфізм клінічних проявів визначає різноманітність клінічних форм захворювання: ринофарингіт, ринофаринготонзиліт, ринофарингобронхіт; фарингокон'юнктивальна гарячка; кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт; аденовірусна атипова пневмонія; аденовірусна діарея (ентерит) (переважно у дітей; аденовірусний геморагічний цистит (розвивається дуже рідко); ураження нервової системи.

Найчастіше аденовірусна інфекція маніфестує ураженням верхніх дихальних шляхів у вигляді затяжного (до 4 тижнів) риніту з рясним серозним/слизистим секретом, гранульозного фарингіту (симптомом «бруківки»), тонзиліту з помірною гіперемією і значним набряком слизових оболонок тканин ротоглотки, з можливою появою на мигдаликах нижніх фібринозних нашарувань унаслідок ексудації фібрину та некрозу епітеліальних клітин. Можливе залучення до запального процесу слизової оболонки трахеї та бронхів.

Особливістю аденовірусного захворювання є поєднання катарального синдрому з ураженням інших органів, багатих на лімфоїдну тканину — катаральним, фолікулярним або плівчастим, частіше одностороннім, кон'юнктивітом, генералізованою лімфаденопатією, ентеритом, гепатолієнальним синдромом. Перебіг захворювання характеризується послідовною появою окремих клінічних симптомів, що свідчить про втягнення в патологічний процес нових органів і систем. Підставою для встановлення діагнозу слугує наявність як мінімум 3 синдромів органних уражень.

РС-інфекція. Збудник — респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус), який містить РНК. Відомо два серологічних типи РС-вірусів.

Клінічна картина РС-інфекції варіює залежно від віку хворого. У дітей раннього віку вірус переважно уражає нижні відділи респіраторного тракту, зумовлюючи бронхіт і/або бронхіоліт, пневмонію з астматичним синдромом і розвитком дихальної недостатності. Під час епідеміологічних спалахів хворіють, як правило, 100% дітей цього віку. У дорослих і дітей старшого віку перебіг захворювання, як правило, легкий — у вигляді риніту, бронхіту, часто без підвищення температури тіла або з нетривалим субфебрилітетом на тлі помірних явищ загальної інтоксикації.

Коронавірусна інфекція. Тяжкість перебігу коронавірусної інфекції корелює з віком хворого. У дітей до 3-річного віку захворювання характеризується гострим початком зі значним токсикозом, тяжким ураженням верхніх дихальних шляхів у вигляді назофарингіту, з можливим поширенням запального процесу на гортань і трахею (ларинготрахеїт). У 80% дітей молодшого віку хвороба ускладнюється розвитком стенозуючого ларингіту (несправжній круп). У дітей більш старшого віку хвороба починається поступово, симптоми токсикозу відсутні, катаральний синдром характеризується ринітом зі слизистим секретом. Інколи спостерігаються симптоми гастроентериту. На відміну від дітей, у дорослих хвороба характеризується помірним токсикозом, ринофарингітом з рясним слизистим секретом, іноді розвивається ларингіт.

SARS. Severe Acute Respiratory Syndrome (тяжкий гострий респіраторний синдром, «атипічна пневмонія») — вірусне інфекційне захворювання, особливий варіант коронавірусної інфекції, здатний до небезпечного епідемічного поширення, в тому числі й внутрішньогоспітального, з переважанням повітряно-крапельної передачі інфекції з ураженням дихальної системи та у тяжких випадках — з появою атипової пневмонії з виразною гострою дихальною недостатністю.

Збудником хвороби є новий штам РНК-вмісного коронавірусу тварин, який став патогенним для людини внаслідок мутацій. Джерелом інфекції є хвора людина, не виключаються також деякі тварини. Шлях передачі — краплинний або повітряно-пиловий (вірус виділяється не лише із секретом дихальних шляхів, а й з сечею та калом). Хворіють переважно особи молодого і середнього віку, рідко — діти (значно легше), особи похилого віку. Не виключається штучне походження вірусу. Інкубаційний період — 2–10 днів, тяжкість захворювання варіює від мінімальних проявів до прогресивної дихальної недостатності з летальним кінцем. Початок гострий, з підвищення температури тіла $>38^{\circ}\text{C}$.

Відокремлюють 3 фази перебігу:

- період продрому триває 3–7 днів і характеризується лихоманкою, міалгіями, головним болем, слабковираженим сухим кашлем, що не супроводжується нежиттю та чханням; при дослідженні крові — нормоцитоз або лейкопенія, абсолютна лімфопенія, висока активність креатинфосфокінази, помірне підвищення аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази;
- через 3–7 днів кашель посилюється, з'являються задишка та відчуття нестачі повітря; в легенях, переважно в базальних відділах, вислуховується крепітація; наростає гіпоксемія. Частина хворих (близько 15%) на цьому етапі одужують;
- у 85% хворих з 2-го тижня хвороби спостерігається наростання клінічної симптоматики — стан прогресивно погіршується, відзначається новий пік гарячки, з'являється водяниста діарея, рентгенологічна картина характеризується негативною динамікою — прогресування респіраторних симптомів супроводжується появою нових вогнищ іншої локалізації. Розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, що потребує проведення інтенсивної терапії (10–20% хворих). Зміни в гемограмі аналогічні таким у першій фазі, однак приєднується тромбоцитопенія. Рентгенологічні зміни корелюють з тяжкістю перебігу та варіюють від нормального малюнку до поширеної багатофокусної інфільтрації легеневої тканини, переважно в периферичних відділах одно- або двобічної локалізації.

Ентеровірусні захворювання — це група гострих інфекційних хвороб із поліморфною клінічною симптоматикою, широким діапазоном тяжкості та високим ступенем контагіозності.

Ці захворювання, збудниками яких можуть бути різні види вірусів, нині їх відомо вже близько 60. Найчастіше до розвитку хвороби призводить зараження такими різновидами, як віруси Коксакі А і В, поліовірус трьох типів, ентеровіруси і так звані ЕСНО-віруси. Ці мікроорганізми цікаві тим, що на відміну від більшості живих істот, носієм їх спадкової інформації є не ДНК, а РНК. Самі віруси не розмножуються поза організмом людини. В навколишньому середовищі вони зберігають життєздатність досить тривалий час, тому заразитися ними можна, наприклад, через воду, ґрунт і їжу. З іншого боку, можлива і пряма передача вірусу від хворої людини. Найчастіше хвороба вражає дітей і людей у молодому віці.

Клінічні ознаки ентеровірусних гострих респіраторних захворювань, які отримали назву «літній грип», значною мірою визначаються видом та серотипом вірусу. За умови інфікування вірусами Коксакі клініка захворю-

вання характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів переважно у вигляді ринофарингіту на тлі помірного токсикозу. Якщо ж хвороба зумовлена ЕСНО-вірусами, то розвивається трахеїт або трахеобронхіт зі значним токсикозом. Гарячкові захворювання — коксакі-гарячка, «мала хвороба» або триденна гарячка — характеризуються катаральним запаленням та гіперплазією лімфоїдної тканини слизової оболонки глотки, кон'юнктивітом на тлі помірного токсикозу. Особливістю цієї форми є можливість ураження міокарда і нервової системи (серозний менінгіт).

Специфічна лабораторна діагностика ГРВЗ. Для уточнення діагнозу ГРВЗ застосовують специфічні методи діагностики, які базуються на виділенні збудника або його антигенів та/або виявленні специфічних противірусних антитіл. Особливого значення набуває застосування експрес-діагностики ГРВЗ, зважаючи на появу засобів етіотропного лікування, які найефективніші в перші 2 доби захворювання. У цей термін застосовується реакція імунохроматографії (ІХА), перевага якої насамперед у швидкості (результат отримується через 15–30 хв після постановки реакції), а також реакція імунофлюоресценції (РІФ) (результат отримують через 2–3 год., проводиться в умовах лабораторії).

При підозрі на грип метод імунохроматографії дозволяє швидко встановити тип і навіть підтип вірусу, яким уражений пацієнт. Метод дає змогу також швидко відібрати контингент для поглибленого серологічного та вірусологічного обстеження на грип. РІФ має таку саму, як ІХА, специфічність та ефективність, однак отримання результату розтягується на кілька годин — необхідний кваліфікований персонал, обладнання, транспорт для доставки матеріалу в лабораторію. Але комбіноване застосування цих методів дозволить значно покращити своєчасну діагностику, насамперед грипу.

Серологічні дослідження у парних сироватках крові — метод ретроспективної діагностики. Найбільш вагомими з них є реакція зв'язування комплементу, реакція гальмування гемаглютинації та реакція непрямой гемаглютинації. Доказовим є чотириразове наростання титру антитіл.

Вірусологічне дослідження є найбільш тривалим, трудомістким і дорогим методом, тому застосовується лише в епідеміологічній практиці та наукових дослідженнях.

Важливим методом остаточної діагностики грипу є метод полімеразної ланцюгової реакції, який дозволяє чітко верифікувати серовар вірусу грипу.

Лікування

Етіотропна терапія. ГРВЗ — найбільш часта причина застосування різних лікарських засобів і процедур, найчастіше непотрібних, з недоведеною дією, які нерідко викликають побічні ефекти. Тому дуже важливо роз'яснити батькам доброякісний характер хвороби і повідомити, яка передбачувана тривалість наявних симптомів, а також переконати їх в достатності мінімальних втручань.

У терапії застосовуються противірусні засоби, серед яких найбільш ефективними сьогодні є інгібітори нейрамінідази другого покоління — озельтамівір, занамівір. Ці препарати блокують функцію вірусного ферменту нейрамінідази, що ускладнює вивільнення нових віріонів з клітин і подальше поширення в організмі. Противірусне лікування інгібіторами нейрамінідази рекомендується для будь-якого хворого з тяжкими, ускладненими формами грипу, дітям із будь-якими формами грипу, які відносяться до груп ризику щодо виникнення ускладнень: хронічні захворювання дихальної системи; хронічні захворювання серцево-судинної системи; імунодефіцитні стани; цукровий діабет; ожиріння; хронічні захворювання нирок; захворювання нервової системи; діти у віці до 5 років. Противірусне лікування за відсутності показань дітям при легких і середньо-тяжких формах грипу інгібіторами нейрамінідази не рекомендується.

Озельтамівір призначається дітям з одного року по 4 мг/кг/добу, 5 днів.

Занамівір призначається у вигляді порошку, дозованого для інгаляцій дітям с 5 років по 2 інгаляції (всього 10 мг) 2 рази на добу, 5 днів.

Для досягнення оптимального ефекту лікування має бути розпочате при появі перших симптомів захворювання. Пацієнти з бронхіальною астмою при лікуванні занамівіром повинні мати як засіб швидкої допомоги бронходилататори короткої дії. На інші віруси, що не містять нейрамінідази, ці препарати не діють. Доказова база противірусної ефективності інших лікарських препаратів у дітей залишається вкрай обмеженою.

При ГРВЗ іноді призначаються інтерфероногени або противірусні препарати з імуноотропною дією. Ці препарати не проявляють значущого клінічного ефекту, тому їх призначення недоцільно. Препарати, рекомендовані для лікування більш тяжких інфекцій, наприклад, вірусних гепатитів, при ГРВР не використовуються. Для лікування ГРВР у дітей не рекомендовано гомеопатичні засоби, оскільки їх ефективність не доведена.

Антибіотикотерапія. Не рекомендується використання антибіотиків для лікування неускладнених ГРВР та грипу, зокрема, якщо захворю-

вання в перші 10–14 днів проявляється риносинуситом, кон'юнктивітом, ларингітом, крупом, бронхітом, бронхообструктивним синдромом.

Показаннями для застосування антибіотиків при грипі і гострих респіраторних вірусних інфекціях є:

- підозра на приєднання бактеріальних ускладнень (середній отит, синусит, гострий тонзиліт, пневмонія, бронхіт, викликаний хламідіями, мікоплазмою та бактеріальними збудниками);
- захворювання дітей, хворих на грип з підвищеним ризиком виникнення ускладнень (хронічні захворювання бронхолегеневої і серцево-судинної систем, діти з імунodefіцитними станами, ВІЛ-інфекцією, гемолітичними анеміями, гемоглобінопатіями, аспленією, діти, які перебувають на імуносупресивній терапії, діти перших 2 років життя з гіпертермією);
- підвищення температури тіла до 38 °С і більше протягом 3 днів та/або лейкоцитоз вище $15 \times 10^9/\text{л}$ без чітко встановленої причини;
- задишка без ознак обструкції і асиметрії хрипів.

Симптоматична (підтримуюча) терапія ГРЗ. При лихоманці у дітей застосовується парацетамол в дозі 10–15 мг/кг через 4 години, максимальна добова доза — 60 мг/кг або ібупрофен по 5–10 мг/кг через 6–8 годин, максимальна добова доза — 25–30 мг/кг маси тіла.

Жарознижуючі препарати у здорових дітей ≥ 3 місяців виправдані при температурі вище 39–39,5 °С. При менш вираженій лихоманці (38–38,5 °С) засоби, що знижують температуру, показані дітям до 3 місяців, пацієнтам з хронічною патологією, а також при пов'язаному з температурою дискомфорті. Регулярний (курсний) прийом жарознижуючих небажаний, повторну дозу вводять тільки після нового підвищення температури. Парацетамол та ібупрофен можуть застосовуватися всередину або у формі ректальних супозиторіїв, існує також парацетамол для внутрішньовенного введення. Чергування цих двох антипіретиків або застосування комбінованих препаратів не має істотних переваг перед монотерапією одним із цих лікарських засобів.

Необхідно пам'ятати, що найголовніша проблема при лихоманці — вчасно розпізнати бактеріальну інфекцію. Отже, діагностика важкої бактеріальної інфекції набагато важливіше боротьби з лихоманкою. Застосування жарознижуючих разом із антибіотиками загрожує маскуванням неефективності останніх.

Препарати ацетилсаліцилової кислоти протипоказані для лікування лихоманки до 18 років у зв'язку з ризиком виникнення синдрому Рея, препарати німесуліді дозволені в Україні дітям з 12 років.

Дитині з лихоманкою, тахіпноє для профілактики зневоднення рекомендується призначати додаткову кількість рідини, застосовуються глюкозо-сольові розчини для оральної регідації, відвари фруктів і овочів без додавання цукру, слабомінералізовані води без газів, слабозаварений чай, особливо зелений, без цукру.

Протикашльові, відхаркувальні, муколітики, в тому числі численні патентовані препарати з різними рослинними засобами, не рекомендуються для використання при ГРВЗ, зважаючи на неефективність, що було доведено в рандомізованих дослідженнях.

Рекомендований туалет носа як найбільш ефективний метод полегшення кашлю, оскільки при назофарингіті кашель найчастіше обумовлений роздратуванням гортані секретом, який стікає по задній стінці.

Гострі респіраторні захворювання у дітей можуть супроводжуватися сухістю, дискомфортом, болями в горлі. Рекомендується тепле пиття або у дітей старше 6 років застосування симптоматичних засобів, до складу яких входить анестетик місцевої дії і місцевий антисептик широкого спектру дії. Місцеві антисептики також сприяють усуненню кашлю при фарингіті, з яким зв'язане першіння в горлі через запалення слизової оболонки глотки або її пересихання при диханні ротом.

Інгаляції парові й аерозольні не рекомендовані до використання, бо не показали ефекту в рандомізованих дослідженнях, а також не рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) для лікування ГРВЗ.

У дітей із алергічними захворюваннями ГРВЗ частіше протікають у вигляді рецидивуючих захворювань, симптоми при них мають більш виражений, стійкий характер, відзначаються схильністю до бронхоспазму. Сьогодні для таких дітей у разі ГРВЗ доведена ефективність комбінованого застосування антигістамінних препаратів другого покоління (лоратадин) і симптоматичних засобів лікування. Одночасне застосування лоратадину та амброксолу достовірно скорочує тривалість симптомів ГРВЗ та їх вираженість у дітей з алергічними захворюваннями. Препарати, що пригнічують кашель, у дитячому віці не рекомендовані.

Не рекомендується усім дітям з ГРВР призначати аскорбінову кислоту (вітамін С), оскільки це не впливає на перебіг хвороби.

При гострому риносинуситі показано зволоження слизової носа сольовими розчинами або розчинами морської води. Рекомендується призначення судинозвужувальних крапель в ніс (деконгестантів) коротким курсом не більше 5 днів. Ці препарати не вкорочують тривалість нежиті, але можуть полегшити симптоми закладеності носа, а також відновити функцію слухової труби.

Показання до госпіталізації:

- діти до 3-х місяців з фебрильною лихоманкою в зв'язку з високим ризиком розвитку у них важкої бактеріальної інфекції;
- діти будь-якого віку за наявності наступних симптомів (основні небезпечні ознаки): нездатність пити/смоктати грудь; сонливість або відсутність свідомості; частота дихання менше 30 в хвилину або апное; симптоми респіраторного дистресу; центральний ціаноз; явища серцевої недостатності; важке зневоднення;
- діти зі складними фебрильними судомами (тривалістю понад 15 хвилин і/або повторювані більше одного разу протягом 24 годин) госпіталізуються на весь період лихоманки;
- діти з фебрильною лихоманкою і підозрою на важку бактеріальну інфекцію (але може бути і гіпотермія), які мають такі супутні симптоми: млявість, сонливість; відмова від їжі і пиття; геморагічний висип на шкірі; блювота;
- діти з явищами дихальної недостатності, які мають будь-які з наступних симптомів: крекчуче дихання, роздування крил носа при диханні, рухи голови, синхронізовані з вдихом; частота дихальних рухів у дитини до 2-х місяців > 60 в хвилину, у дитини у віці 2–11 місяців > 50 в хвилину, у дитини старше 1 року > 40 в хвилину; втягнення нижньої частини грудної клітки при диханні; насичення крові киснем $< 92\%$ при диханні кімнатним повітрям.

Середня тривалість перебування в стаціонарі може скласти 5–10 днів залежно від нозологічної форми ускладнення і тяжкості стану.

Госпіталізація дітей з назофарингітом, ларингітом, трахеобронхітом без супутніх небезпечних ознак недоцільна. Фебрильна лихоманка за відсутності інших патологічних симптомів у дітей старше 3-х місяців не є показанням для госпіталізації у стаціонар. Діти з простими фебрильними судомами (тривалістю до 15 хв. одноразово протягом доби), що завершилися до моменту звернення в стаціонар, не потребують госпіталізації, але дитина повинна бути оглянута лікарем для виключення нейроінфекції та інших причин судом.

Профілактика

Специфічна профілактика. Першорядне значення мають профілактичні заходи, що перешкоджають поширенню вірусів. Профілактика більшості вірусних інфекцій залишається сьогодні неспецифічною, оскільки вакцин проти всіх респіраторних вірусів поки немає. Вакцинація рекомендується і проводиться проти грипу населенню, починаючи з віку 6 місяців.

Щорічна вакцинація є найефективнішим засобом для захисту організму від вірусів грипу. Найкращий час для проведення вакцинації — напередодні грипозного сезону (у вересні). Якщо такої можливості немає, то поводити вакцинацію можна і впродовж усього сезону. Особливо важливою вакцинація є для представників груп ризику, оскільки вона значно збільшує шанси цих людей відвернути негативні наслідки хвороби (сюди належать діти до 5 років, вагітні, люди віком від 65 років, люди з надмірною вагою, хворі на діабет, серцево-судинні захворювання тощо), існують також професійні групи ризику, куди входять медичні працівники та усі, хто працює у багатолюдних місцях.

Проте у вакцинації є і зворотний бік: як і всі лікарські засоби вакцини мають побічні реакції, які виникають дуже рідко, крім того, віруси мутують і змінюються, тому вакцинуватись потрібно перед кожним новим епідеміологічним сезоном. Медичні експерти роблять прогнози, які саме штами вірусу циркулюватимуть у поточному році і на основі цієї інформації розробляються вакцини, але, звісно, прогноз не може бути 100-відсотковим. Вакцини проти грипу ефективні лише для профілактики грипу і не дієві від інших видів ГРВІ.

До специфічної профілактики також можна віднести призначення препаратів інтерферону, однак доказова база їх ефективності недостатня.

Останнім часом набирає розвитку розробка та впровадження в практику медицини гуманізованих моноклональних антитіл (IgG1к), отриманих шляхом рекомбінантної ДНК-технології. У дітей першого року життя для профілактики респіраторно-синтиціальної вірусної інфекції (РС) в осінньо-зимовий сезон рекомендовано застосування палівізумабу, який вводять внутрішньом'язово в дозі 15 мг/кг щомісячно з листопада по березень.

Неспецифічна профілактика ГРВЗ. Універсального засобу захисту від усіх вірусних інфекцій не існує, оскільки більше 300 вірусів здатні викликати ГРВІ, але основні заходи профілактики мають бути направлені на зниження ймовірності зараження та розвитку хвороби.

Ризик виникнення ГРЗ і ГРВІ з віком змінюється: до року дитина з грудним молоком матері отримує захисні антитіла, і тому має менше шансів захворіти. Але, якщо мати грудної дитини захворіє, то захворіє і немовля. У цьому випадку дитину не потрібно відлучати від грудей, так як материнське молоко продовжує забезпечувати організм дитини захисними факторами, знижуючи ризик розвитку хвороби. І навпаки, діти, які отримують штучне вигодовування, вже до року можуть часто хворіти ГРЗ і ГРВЗ.

Оскільки джерелом зараження є людина, то, чим більше число людей, з якими контактує дитина, тим більша ймовірність інфікування. Тому в період сезонного підвищення захворюваності або в період епідемії грипу бажано скоротити до мінімуму контакти дитини зі сторонніми людьми.

Важливим є рання діагностика захворювання та ізоляція хворих на період 7–10 днів, проте часто важко забезпечити ізоляцію хворого в домашніх умовах, особливо, якщо це дитина.

Щодо використання масок, вони одягаються на хворого, щоб попередити розповсюдження вірусу в навколишнє середовище і не захищають здорову людину від потрапляння вірусу в її організм. При чханні та кашлі найкраще користуватись одноразовими серветками і одразу їх викидати, адже на них містяться вірусні частинки у великій концентрації, а вони можуть зберігати свою життєдіяльність протягом тривалого часу. Якщо ж при кашлі чи чханні доводиться прикривати рот чи ніс рукою — одразу слід мити руки з милом, адже значно підвищується можливість передачі вірусу контактним шляхом.

Доцільним є зволоження повітря, провітрювання та вологе прибирання приміщень. Віруси, що викликають ГРВЗ, досить нестійкі у навколишньому середовищі, проте довго зберігаються у домашньому пилі, на речах домашнього вжитку, тому зволоження повітря, провітрювання та вологе прибирання допоможуть механічно позбутися вірусів, тим самим зменшити їх концентрацію у повітрі, отже, знижуються шанси захворіти.

Зволоження слизових оболонок є необхідною умовою підтримки нормального функціонування місцевого імунітету дихальної системи. Слизові носа і глотки містять секреторні імуноглобуліни (так звані SIgA), а трахея і бронхи — також і безліч війок, які транспортують чужорідні частинки назовні, очищаючи і захищаючи дихальну систему. Для збереження їх функції потрібна достатня кількість вологи. Для зволоження слизової носа можна використовувати сольові розчини, але відповідно до інструкції, адже надмірне використання таких засобів може призвести до змивання секреторних імуноглобулінів зі слизових оболонок.

Прогулянки на свіжому повітрі не тільки сприяють загальному зміцненню імунітету, а й зниженню ризику інфікування вірусами, бо на відкритому просторі концентрація вірусних частинок дуже низька, тому майже не можливо заразитись ГРВЗ.

Рациональне харчування відіграє важливу роль у неспецифічній профілактиці ГРВЗ, бо з їжею надходять всі корисні речовини, необхідні для нормального функціонування захисних біологічних бар'єрів, які першими протидіють вірусам при їх надходженні до організму. Не менш важ-

ливими є достатній сон та відпочинок, які теж забезпечують адекватне функціонування імунної системи.

Список використаних джерел

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415–20.
2. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5): CD003124.
3. Deckx L, De Sutter A, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016: CD009612.
4. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst/ Rev*. 2015: CD009345.
5. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–34.
6. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev* 2013: CD000980.
7. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, CD004879 Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013.
8. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD000247.
9. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015: CD006821.
10. Marinone C, Bastard M, Bonnet PA, Gentile G, Casanova L. Effectiveness of preventive treatment by Influenzinum in the winter period against the onset of influenza-like illnesses. *Therapie*. 2017;72(4):465–474.
11. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review. *J. Paediatr. Child. Health*. 2017;53:800–807.
12. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12.3
13. Schuster Bruce C, Hoare C, Mukherjee A, Paul SP. Managing acute respiratory tract infections in children. *Br. J. Nurs*. 2017;26(11):602–609.
14. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013: CD001728.
15. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11): CD001831.
16. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018: CD004879.
17. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. *Cochrane in context: Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Evid Based Child Health*. 2014;9(3):730–732.
18. World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics, 2004. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/
19. World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics, 2004. https://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf?ua=1

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ D-ГІПОВІТАМІНОЗУ ТА ПРОФІЛАКТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ

Ю. Г. Антипкін, Л. В. Квашина, Л. І. Омельченко

Біологічні властивості вітаміну D визначають його особливу роль у забезпеченні фізіологічного росту, становленні функцій життєво важливих органів і систем, психоемоційному розвитку та формуванні достатнього рівня адаптаційних можливостей організму дитини до впливу різних факторів оточуючого довкілля.

Американський дослідник Мелланбі в 1920 р. встановив, що активною діючою речовиною в риб'ячому жирі, який емпірично використовували у дітей для укріплення їх здоров'я, є жиророзчинний вітамін. McCollum в 1922 р. відкрив і отримав вітамін D, після чого з'явилася можливість вивчення його специфічної дії на кістки, м'язи, кишечник і ниркові каналіці.

Сьогодні в світі доведено, що для людини вітамін D є критично важливим компонентом для розвитку, зростання і підтримки здоров'я від народження до смерті, оскільки це важливий регулятор майже всіх фізіологічних процесів в організмі (J. Cannele, A. Norman).

Нові дослідження вітаміну D₃ є величезним проривом в медицині і мають неабияке значення для здоров'я людини (C. Garland). Вітамін D₃ насправді є прогормоном і його випадково віднесли до вітамінів. У природі існує 2 форми вітаміну D: D₂ (ергокальциферол) — рослинного походження; D₃ (холекальциферол) — міститься в невеликих кількостях в рибі жирних сортів, яєчному жовтку, ікрі і печінці риб, тваринних жирах. Вітамін D₃ під дією ультрафіолетового спектру сонячного світла синтезується в шкірі з 7-дегідрохолестерола, а також він може синтезуватися з ланоліну.

При надходженні в організм з продуктами харчування вітамін D всмоктується в проксимальному відділі тонкого кишечника: ступінь всмоктування безпосередньо залежить від кількості жовчі, при цьому біодоступність становить близько 60–90%. Транспортування вітаміну D здійснюється вітамін D-зв'язуючим білком (VDBP).

Незалежно від шляху надходження — з їжею або при ендогенному синтезі під дією ультрафіолету — вітамін D стає біологічно активним після того, як пройде два етапи ферментативних перетворень у вигляді гідроксилування. У купферових клітинах печінки, під впливом мембранного ферменту сімейства цитохрому P450–25-гідроксилази (CYP3A4), холекальциферол перетворюється у перший активний метаболіт — 25-гідроксихолекальциферол [$25(\text{OH})\text{D}_3$] або кальцидіол.

$25(\text{OH})\text{D}_3$ є основною формою вітаміну D, що циркулює у крові. Утворення $25(\text{OH})\text{D}_3$ у печінці регулюється за механізмом зворотного зв'язку і підтримується на відносно сталому рівні. Саме тому рівень цього метаболіту в крові може служити критерієм забезпеченості організму вітаміном D_3 .

Другий етап метаболізму відбувається у нирках за допомогою ферменту 1 α -гідроксилази (CYP27B1), що перетворює $25(\text{OH})\text{D}_3$ у біологічно активний гормон кальцитріол — 1,25-дігідроксихолекальциферол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Саме $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ разом з паратгормоном і кальцитоніном забезпечує фосфатно-кальцієвий гомеостаз, процеси мінералізації та зростання кісток, регулюючи відкладення кальцію в кістковій тканині і дентині.

Крім добре відомої ключової ролі вітаміну D у мінеральному обміні, його активні метаболіти мають значний вплив на всі види обміну речовин, що пов'язано з двома механізмами дії вітаміну D_3 на фізіологічні процеси: на рівні генома та шляхом негеномного ефекту. Геномний механізм дії вітаміну D_3 подібний до дії стероїдних гормонів. Потрапляючи в клітину-мішень, дігідроксиметаболіти зв'язуються зі своїми специфічними рецепторними білками. Встановлено, що у вільному стані рецептор знаходиться у цитоплазмі, де відбувається його зв'язування з гормоном. Утворений гормоно-рецепторний комплекс переноситься до ядра клітини і вступає у взаємодію з певними ділянками молекули ДНК. Результатом такої взаємодії є біосинтез нових молекул мРНК і трансляція відповідних білків, що беруть участь у гормональній відповіді.

Другий механізм дії вітаміну D_3 реалізується на рівні мембран. Встановлено, що гормонально активні форми вітаміну D_3 регулюють активність ферментів *in vitro* на ізольованих мембранних везикулах при відсутності гормонального рецептора, генної транскрипції та синтезу нових білків, що вказує на їх вплив безпосередньо на плинність мембран і їх функцію, тобто мембранотропний ефект.

Рецептори вітаміну D (VDR) — як мембранні, так і нуклеарні, виявлені майже у всіх типах клітин імунної системи — нейтрофілах, моноцитах,

макрофагах, дендритних клітинах, Т- (CD4 і CD8) і В-лімфоцитах, а також епітеліальних клітинах.

Висока концентрація рецепторів вітаміну D відзначається у популяціях Т-лімфоцитів і макрофагів, особливо у незрілих імунних клітинах тимуса і зрілих CD8 — Т-лімфоцитах. Вітамін D стимулює вироблення трансформуючого фактора росту TGF- β і IL-4, що в свою чергу пригнічує запальну активність Т-клітин. Крім ефектів вітаміну D на Th1 і Th2, все більше фахівців визнають, що цей вітамін сприяє індукції регуляторних Т-клітин.

Доведено також, що вітамін D має виражений вплив на проліферацію, диференціювання і функціональну активність мастоцитів, тим самим беручи участь в алергічних реакціях. Крім безпосередньо імуномодуючого впливу, вітамін D бере участь у виробництві дефензинів і кателіцидіну — антимікробних пептидів, які забезпечують природний захист організму від патогенів. Проведені дослідження довели ефективну дію кателіцидіну щодо внутрішньоклітинних мікобактерій туберкульозу. Це пояснює ті історичні факти, що до появи антибіотиків туберкульоз шкіри успішно лікували за допомогою ультрафіолетового опромінення, а у 20-ті роки XX століття при туберкульозі легенів рекомендували регулярне перебування на сонці.

Ефекти вітаміну D на рівні імунних клітин кишечника можуть реалізовуватися з участю бактерій кишкової мікробіоти. Передбачається, що модуляція кишкової мікробіоти за допомогою використання пробіотиків може змінювати реакцію імунних клітин під стимулюючим впливом вітаміну D за рахунок підвищення експресії його рецепторів і знижувати так запальні реакції тканин.

Дослідження останніх років, присвячені впливу вітаміну D на імунну відповідь, показали, що достатня забезпеченість вітаміном D критично важлива для формування адекватної імунної відповіді у всі періоди дитинства, особливо в критичні періоди розвитку. Нині існує гіпотеза про те, що зниження перебування людей в умовах природньої інсоляції призводить до погіршення стану їх здоров'я, причому проблема має світові масштаби.

В епідеміологічних дослідженнях показано зв'язок недостатності вітаміну D з імунними порушеннями: підвищеною схильністю до інфекцій, в тому числі хронічних, а також до розвитку аутоімунних захворювань. Навпаки, нормальний рівень вітаміну D в організмі формує адекватну імунну відповідь, забезпечуючи фізіологічне співвідношення про- та протизапальних цитокінів. Показано, що 1,25(OH)2D₃ може запобігати або

значно пригнічувати розвиток експериментального аутоімунного енцефаломієліту, зменшувати активність ревматоїдного артрити, системного червоного вовчаку, тяжкість перебігу цукровому діабету I типу і запальних захворювань кишечника.

Вітамін D опосередковано впливає на нормалізацію артеріального тиску, його нормотонічний ефект здійснюється за рахунок низки молекулярних механізмів (зменшення секреції реніну, нефропротекції, протизапальної дії), а також нормалізації ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції.

Багато нервових хвороб також пов'язані з дефіцитом вітаміну D₃ в організмі, оскільки він відповідає за диференціювання нервових клітин як периферичної, так і центральної нервової системи людини ще на етапі внутрішньоутробного розвитку.

Вітамін D₃ регулює синтез багатьох білків, які відповідають за онкопроліферацію. Нормальні концентрації вітаміну D₃ в організмі істотно знижують ризик виникнення раку кишечника, молочної залози та інших пухлин.

Критерієм оцінки забезпеченості вітаміном D є визначення рівня 25(OH)D₃ в крові. Оцінка більшості взаємозв'язків між споживанням вітаміну D, станом здоров'я і різними захворюваннями привела до висновку, що бажаний (або достатній) рівень циркулюючого вітаміну D — 25(OH)D₃ складає як мінімум 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л). Рівні 25(OH)D в діапазоні 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) розглядаються як відносна недостатність. Передбачається, що для оптимального функціонування імунної системи і підтримки загального здоров'я потрібні рівні, що перевищують 40 нг/мл (100 нмоль/л). Середній рівень 25(OH)D₃ в крові вище 100 нг/мл відповідає надлишкової забезпеченості, а вище 150 нг/мл вважається токсичним (табл. 1). І тільки при рівні 25 (OH) D750 нмоль/л (300 нг/мл) розвивається D-гіпервітаміноз, при тривалому використанні високих доз вітаміну D або при порушенні його обміну в організмі за умови активації синтезу гормонально активних форм вітаміну в нирках, первинному гіперпаратиреозі, ідіопатичній гіперкальціурії, активації позаниркового синтезу 1,25(OH)2D₃. Гіпервітаміноз D не розвивається на тлі профілактичних доз вітаміну D.

Сьогодні медична спільнота стурбована тим, що в світі спостерігається пандемія дефіциту вітаміну D₃. Від 30 до 50% населення Європи і США страждає від нестачі цього вітаміну.

До цього числа входять діти, підлітки, дорослі та літні люди, які живуть в Америці, Європі, на Близькому Сході, в Індії, Австралії та Азії (табл. 2).

Таблиця 1

**Класифікація ступеня забезпеченості вітаміном D (Gomez A. C., 2003
Michae F., 2007, ODS / NIH conf., 2007)**

Концентрація 25ОНD3		Діагноз
нг/мл	нмоль/л	
> 40,0–100,0	> 100,0–225,0	Норма
60,0–90,0	150,0–225,0	Оптимальний рівень
31,0 — <40,0	77,5 — <100,0	D-гіповітаміноз
16,0 — <30,0	40,0 — <75,0	D-вітамінна недостатність
<15,0 (<20,0)	<37,5 (<50,0)	D-вітамінний дефіцит
>300,0	>750,0	D-гіпервітаміноз
>100,0	>250,0	Гарантія широкого круга безпеки

Таблиця 2

Поширеність D-гіповітамінозу серед населення

Регіон	Ступінь забезпеченості вітаміном D
В усьому світі	1 млрд. людей мають дефіцит вітаміну D
США, країни Європи	97% — D-гіповітаміноз, > 50% — D-вітамінний дефіцит (рівень 25ОНD <20 нг/мл)
Бостон (здорові студенти, лікарі на тлі прийому мультивітамінних препаратів (D3 = 400 МО на добу)	> 32% — D-вітамінний дефіцит
Іспанія	> 52% — D-вітамінний дефіцит
США (діти від 5 до 12 років)	у 7 з 10 обстежених рівень 25ОНD3 <20 нг/мл (D-вітамінний дефіцит)
США, країни Західної Європи (похилі люди, які проживають в інтернатах)	від 50 до 100% — D-вітамінний дефіцит
У містах з високою інтенсивністю сонячного світла (Саудівська Аравія, Арабські Емірати, Індія, Туреччина, Ліван)	> 50% — D-вітамінний дефіцит > 80% — D-гіповітаміноз
Біля Екватору	> 65% — D-гіповітаміноз (рівень 25ОНD3 > 30 нг/мл)
Вагітні жінки, які годують на тлі прийому мультивітамінних комплексів (400 МО/доба D3)	> 73% — рівень 25ОНD3 <20 нг/мл (D-вітамінний дефіцит)
У немовлят, які народилися від матерів цієї групи	> 83% — рівень 25ОНD3 <20 нг/мл (D-вітамінний дефіцит)
Росія	до 80% — D-вітамінний дефіцит

На підставі власних досліджень, які проводяться в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» було встановлено особливості забезпечення організму вітаміном D за рівнем 25ОНD₃ в сироватці крові у здорових дітей різних вікових груп в Україні (табл. 3).

З табл. 3 видно, що недостатня забезпеченість вітаміном D в організмі дітей залежить від віку становить 72–90%, а відносно задовільна забезпеченість цим вітаміном спостерігається тільки у 9–28% дітей. Нестача вітаміну D₃ у дітей в перший місяць життя виявляється у 96,3% обстежених, від 1-го місяця до 3 років — у 80,6%, від 4 до 6 років — у 96,6%, від 7 до 11 років у — 97,8%, від 12 до 17 років у — 87,7% (дані ДУ «ІПАГ НАМНУ»).

Академік О.М. Лук'янова у 2005 р. писала: «Не можна не відзначити, що одним з найбільш поширених видів вітамінної недостатності у дітей і вагітних жінок в даний час є D-гіповітаміноз, який виникає через недостатнє надходження цього вітаміну з харчовими продуктами або порушення його ендogenous синтезу і обміну. Найбільш схильні до гіповітамінозу діти, яка народилися від матерів з екстрагенітальною та акушерською патологією, недоношені немовлята, діти в період інтенсивного росту і розвитку: перші два роки життя, періоди першого і другого витягіння».

Дефіцит вітаміну D₃ в дитячому віці пов'язаний зі схильністю організму до інфекцій, зокрема, вірусної, про що свідчить активація NK лімфоцитів у дітей, які часто хворіють на ГРВІ. Це вимагає у багатьох випадках призначення імуномодуючих препаратів таким дітям, але при цьому таким препаратом може бути і сам вітамін D₃.

У більшості дітей, які страждають серцево-судинними захворюваннями запальної етіології та у дітей з ревматичними захворюваннями, спостерігається дефіцит вітаміну D₃ в організмі. Рівень 25(ОН)D нижче 20 нг/мл негативно позначається на регуляції електрофізіологічної функції міокарда, стану імунної системи.

Серед дітей з хронічними захворюваннями печінки тільки 15% пацієнтів мають нормальні концентрації вітаміну D₃ в крові. Найбільш виражений дефіцит вітаміну D₃ спостерігається у дітей, які мають прогресуючий хронічний гепатит у стадії фіброзу печінки F3–4 METAVIK і високу ступінь гістологічної активності гепатиту — 9–18 балів (Knodell).

Нестача вітаміну D₃ у дітей в перші п'ять років життя може бути причиною розвитку остеопорозу в подальшому періоді життя, оскільки цей вітамін є потужним регулятором проліферації і диференціації кісткових клітин, синтезу специфічних білків, ліпідів, ферментів, мінеральних речовин, що має важливе значення у процесах росту та ремоделювання кістки та досягнення піку кісткової маси у дорослому віці.

Таблиця 3

Розподіл дітей на групи згідно стану забезпеченості організму вітаміном D, з урахуванням класифікації за А. С. Gomez, 2003, F. Michae, 2007, ODS/NIH conf., 2007, залежно від концентрації 25OHD₃ в крові та віку дитини

Вік, роки	Частка дітей за концентрацією 25OHD ₃ у сироватці крові, %				
	Вітамін D-дефіцит (25OHD ₃ <15,0 нг/мл)	D-вітамінна недостатність (25OHD ₃ 15,0-<30,0 нг/мл)	Доклінічний латентний D-гіповітаміноз (25OHD ₃ 30,0-<40,0 нг/мл)	«Бажаний» стан забезпеченості (25OHD ₃ 40,0-100,0 нг/мл)	D-гіпервітаміноз (25OHD ₃ >150,0 нг/мл)
0-1	29,4	30,6	23,9	16,1	-
1	-	28,57	57,14	14,28	-
2	-	42,85	28,57	28,57	-
3	30,39	37,33	32,28	-	-
4	32,78	25,10	45,12	-	-
5	35,45	30,56	33,99	-	-
6	14,27	42,85	28,57	14,29	-
7	14,23	38,57	47,19	-	-
8	12,50	62,50	25,00	-	-
9	28,67	34,44	25,68	11,21	-
10	22,28	43,76	33,96	-	-
11	27,30	34,67	38,03	-	-
12	22,50	30,60	34,40	12,50	-
13	28,00	35,79	26,11	10,10	-
14	26,15	30,65	31,75	11,45	-
15	28,46	31,45	30,75	9,34	-
16	24,18	26,27	32,96	16,59	-
17	25,56	34,12	24,76	15,56	
18	26,79	32,67	25,57	13,98	

Класичним клінічним проявом недостатності вітаміну D₃ в організмі у дітей раннього віку є рахіт. Рахіт — група захворювань дитячого організму, яка пов'язана з недостатнім надходженням вітаміну D чи порушенням його метаболізму, що призводить до зміни різних видів обміну речовин, в першу чергу, фосфорно-кальцієвого обміну, і зумовлює порушення процесів кісткоутворення та функцій різних життєво важливих органів і систем.

Повний клінічний і патологоанатомічний опис рахіту зробив англійський ортопед Ф. Гліссон в 1650 р.. Англійська назва rickets походить від

слова «викривляти», а Гліссон змінив його на грецьке *rhachitis* (хребет), враховуючи те, що при рахіті він значно деформується.

Деякий час рахіт називали «англійською хворобою», оскільки в Англії відзначалася висока частота його поширення. На початку XX століття рахіт зустрічався приблизно у 50–80% дітей в країнах Європи.

В останні десятиліття рахіт розглядається як захворювання, обумовлене тимчасовою невідповідністю між потребами зростаючого організму в кальції і фосфорі і недостатністю систем, що забезпечують їх доставку в організм дитини. Рахіт реєструється у всіх країнах світу, але особливо часто у тих північних народів, які живуть в умовах нестачі сонячного світла.

Діти, які народилися восени і взимку, хворіють на рахіт частіше і важче. У повоєнні роки рахіт виявлявся у 46–68% дітей перших двох років життя. Однак діагноз рахіту реєструється в разі наявності середньоважких форм, а легкі його форми статистично не враховуються (табл. 4).

Таблиця 4

Поширеність рахіту

Країна	Частота виявлення, %
Україна, Київ	?
За даними Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ (2000–2007 рр.)	Близько 52
Аляска та Північні провінції Канади (Новіков В.П., 1998)	45
Франція (Новіков В.П., 1998)	39
Туреччина (Новіков В.П., 1998), Болгарія	24 (у віці до 6 міс.)
США: Lebrun et al., 1993 (за рівнем 25OHD ₃); Rajakumar et al., 2005 (за рівнем 25OHD ₃)	43 (у віці 3–24 міс.) 48 (діти 6–10 років)

Серед причин рахіту головне місце займає недостатність в організмі вітаміну D₃ в анте- і постнатальний періоди розвитку дитини. Важливе значення при цьому мають також конституційні особливості, інтенсивність росту та інші, сприяючі рахіту фактори (табл. 5).

Таблиця 5

Фактори ризику, що сприяють розвитку рахіту

З боку матері	З боку дитини
Вік менше 17 та більше 35 років	Недоношеність, морфо-функціональна незрілість

Недостатнє перебування під час вагітності на свіжому повітрі в умовах природної інсоляції	Велика маса тіла при народженні (більше 4 кг)
Нераціональне харчування (дефіцит білку, кальцію, вітаміну D, вітамінів групи B)	Бурхлива прибавка маси тіла в перші місяці життя
Екстрагенітальна патологія (хвороби печінки, нирок, серцево-судинної системи, травного тракту)	Незбалансоване раннє змішане та штучне вигодовування неадаптованими молочними сумішами
Патологія вагітності та пологів	Недостатнє перебування на свіжому повітрі в умовах природного освітлення
Несприятливі соціально-побутові умови	Перинатальні ураження ЦНС, часті застудні, шлунково-кишкові захворювання, синдром мальабсорбції, сепсис, захворювання печінки, прийом проти судомних препаратів, глюкокортикоїдів

У складному патогенезі захворювання провідним є порушення D-вітамінного та фосфорно-кальцієвого видів обміну (рис. 1).

Недостатність вітаміну D₃ в організмі супроводжується зміною проникливості клітинних мембран, зниженням утворення в організмі кальцій-зв'язуючого білка і як наслідок — зменшенням всмоктування кальцію у слизовій оболонці кишечника. Одночасно знижується включення неорганічного фосфору у фосфоліпіди слизової оболонки кишечника і гальмується його всмоктування. Зменшується вміст цих мінеральних речовин у сироватці, формених елементах крові, позаклітинній рідині та кістковій тканині.

Гіпокальціємія активує паращитоподібні залози (рис. 2), які у відповідь секретують паратиреоїдний гормон. Останній сприяє мобілізації солей кальцію з кісткового депо у кров; при цьому пригнічується утворення в організмі кальцитоніну — гормону світлих клітин щитоподібної залози, що стимулює мінералізацію кісткової тканини. Ступінь вираженості гіперпаратиреоїдизму при рахіті прямо пропорційна тяжкості захворювання.

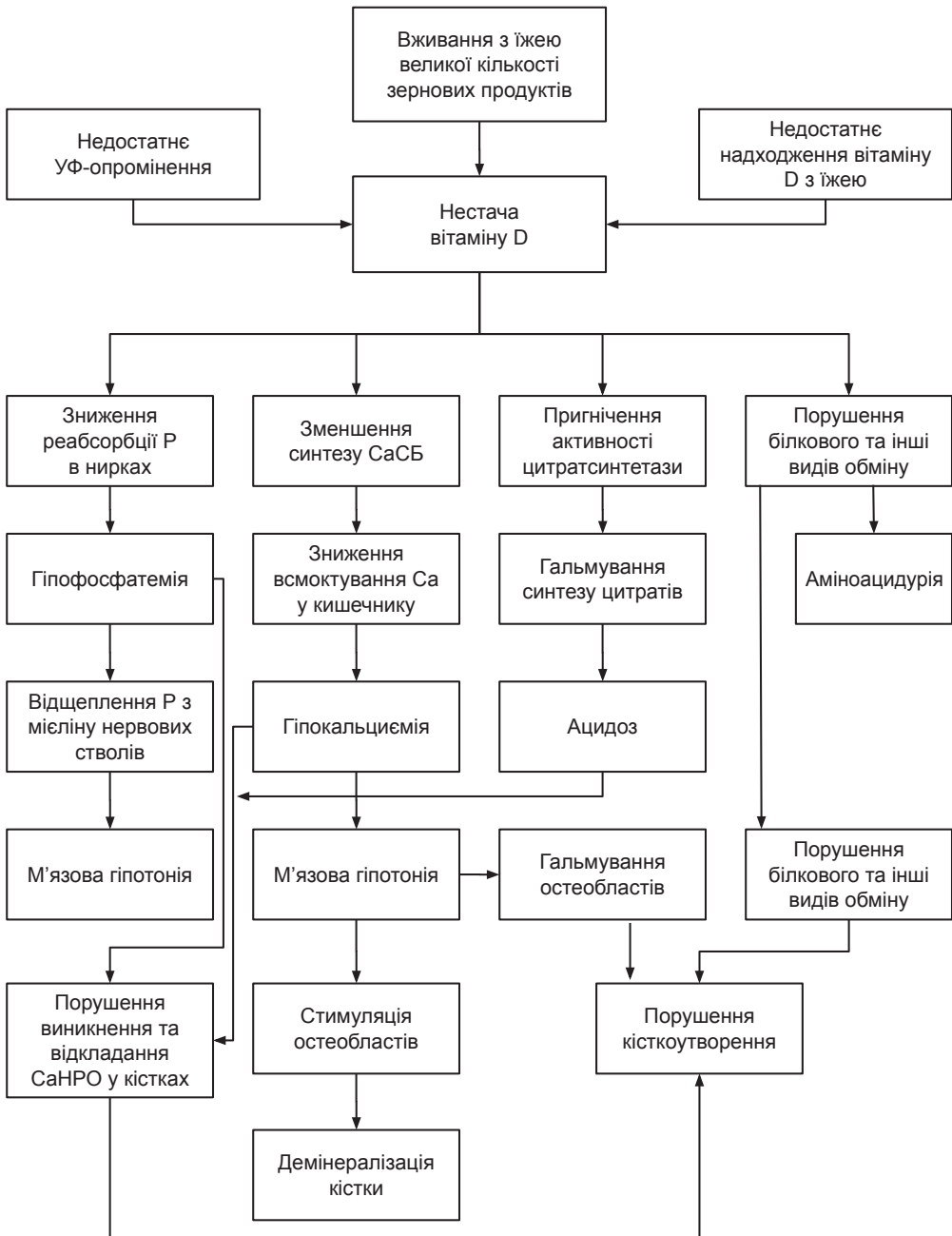


Рис. 1. Патогенез вітамін D-дефіцитного рахіту

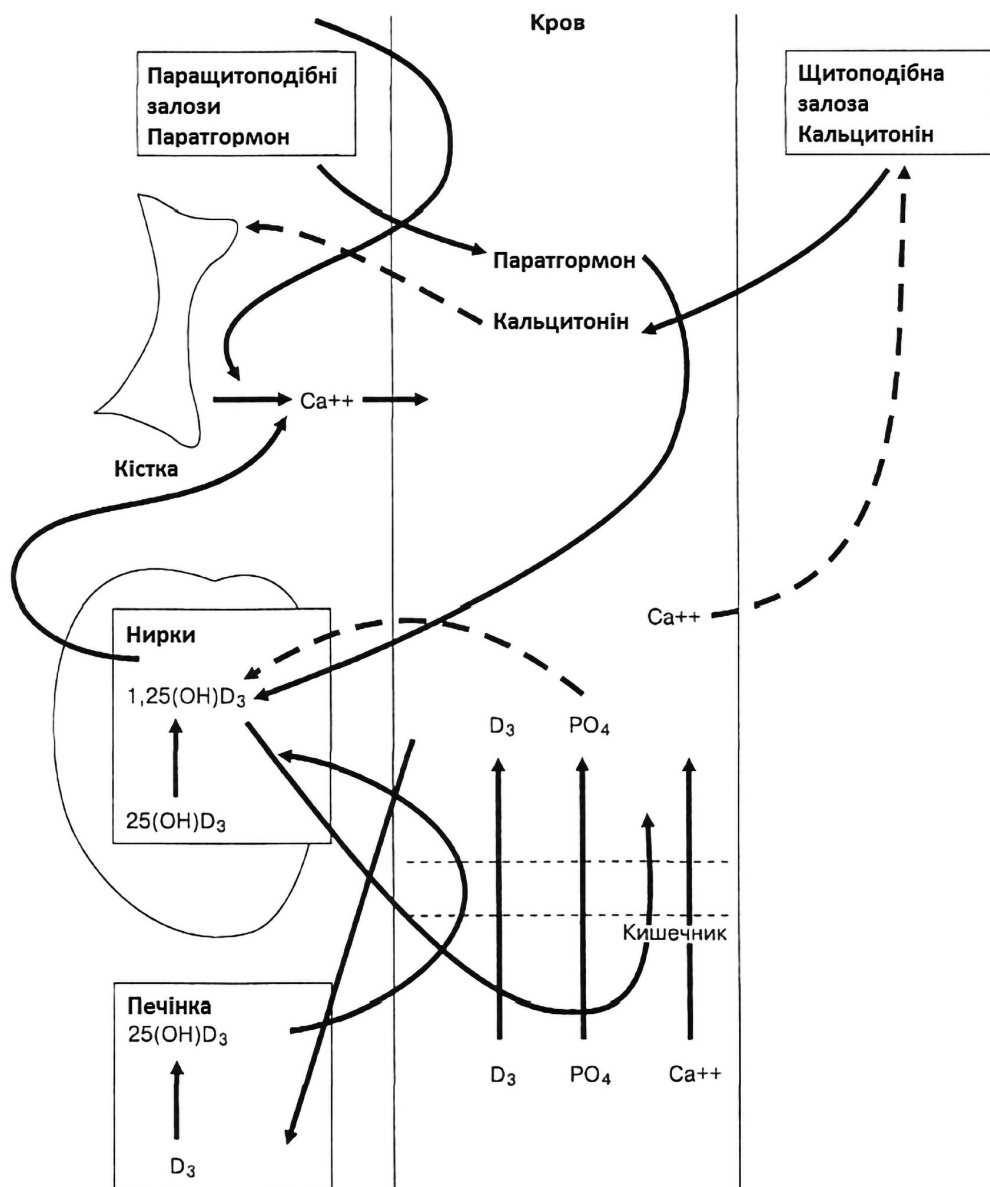


Рис. 2. Схема гормональної регуляції обміну кальцію

Примітки: Кальцій може бути мобілізований з кісткової тканини і здатний переходити в кров. Паратгормон і 1,25-діоксихолекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) активують цей процес, а кальцитонін його пригнічує. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ також підсилює абсорбцію кальцію в кишечнику. Паратгормон стимулює синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в нирках. Цей синтез інгібується іонами PO_4 . Зменшення вмісту Ca в крові стимулює секрецію паратгормона, а збільшення іонів Ca — секрецію кальцитоніну. Таким чином, концентрація кальцію в крові підтримується постійно з невеликими коливаннями, що забезпечує кальцевий гомеостаз. Суцільними лініями вказані напрямки активації, а пунктирними — напрямки інгібування.

Рівень кальцію у крові при загальній його недостатності в організмі тимчасово може збільшитися до нормальних і субнормальних величин. Але вміст неорганічного фосфору залишається зниженим, що обумовлено спроможністю паратиреоїдного гормону гальмувати реабсорбцію фосфатів у ниркових каналцях і викликати фосфатурію.

З гормональними зсувами в організмі у значній мірі пов'язані і порушення D-вітамінного обміну при рахіті. Підвищення активності параци-топодібних залоз стимулює біосинтез у нирках 1,25-дигідроксивітаміну D₃ з 25-оксихолекальциферолу.

Рівень 1,25-дигідроксичолекальциферолу у крові в початковий період рахіту підвищується, і це посилює резорбцію кісток та надходження кальцію у кров, але гальмує утворення в нирках 24,25- і 25,26-дигідроксичолекальциферолу, які контролюють процеси остеогенезу, синтезу білкового матриксу кісток та утилізацію солей кальцію та фосфору при мінералізації кісткової тканини.

По мірі збільшення дефіциту вітаміну D₃ в організмі порушується не тільки всмоктування кальцію у кишечнику, а і його мобілізація із скелета, що при тяжкому рахіті призводить до розвитку глибокої гіпокальциемії у поєднанні з гіпофосфатемією.

Через нестачу в організмі вітаміну D₃ порушуються процеси синтезу органічного матриксу кісткової тканини, ріст кісток, їх мінералізація, яка в нормі відбувається у вигляді кристалізації оксіапатиту з перенасиченого розчину солей кальцію і фосфору.

Перебудова органічного компоненту кістки обумовлена і аномальними накопиченнями в різних ділянках кісткової тканини остеобластів та остеокластів, зміною білкового, ліпідного та інших видів обміну. З порушенням біосинтезу органічного матриксу кістки і його мінералізації пов'язують підвищення у сироватці крові активності ферменту, що продукується остеобластами — лужної фосфатази.

Мінералізації кісткової тканини перешкоджає також ацидоз, що розвивається при рахіті, у першу чергу, у зв'язку з посиленням виділенням нирками неорганічних фосфатів. Гіпофосфатемією частково пояснюють також розвиток рахітичної міотонії.

При рахіті порушений обмін магнію, калію та низки мікроелементів: міді, цинку, заліза, кобальту та інших, що супроводжується зміною активності металоферментів, а також окислювально-відновлювальних процесів в організмі. Поряд з нестачею вітаміну D₃ у дітей, хворих на рахіт, спостерігаються прояви загального полігіповітамінозу.

Патогенез рахіту вельми складний і характеризується багатьма порушеннями обміну речовин, функціональними та морфологічними змінами внутрішніх органів. Морфологічні зміни кісткової тканини є основним проявом хвороби і полягають у порушенні енхондрального окостеніння, розростанні остеїдної тканини, недостатній мінералізації кістки та її розм'якшенні.

Класифікація, клініка, діагностика. Розрізняють три ступеня тяжкості рахіту: 1 — *легкий*, 2 — *середньої тяжкості*, 3 — *тяжкий*. Захворювання може мати гострий, підгострий та рецидивуючий характер перебігу (табл. 6).

Таблиця 6

Класифікація рахіту

(Лук'янова О.М., Антипкін Ю.Г., Омельченко Л.І.)

Вітамін D-дефіцитний рахіт класичний	Вітамін D-залежний рахіт або псевдо-дефіцитний	Вітамін D-резистентний рахіт	Вторинний рахіт
Варіанти: кальційпенічний, фосфоропенічний, без значних відхилень вмісту кальцію і фосфору в крові Характер перебігу: гострий; підгострий; рецидивуючий Ступінь тяжкості: легкий; середньої тяжкості; тяжкий Періоди захворювання: початковий; розгару; одужання; залишкових явищ	I тип — генетичний дефект синтезу у нирках 1,25-діоксिवітаміна D (1,25(OH)2D) II тип — генетична резистентність рецепторів органів-мішеней до 1,25(OH)2D	1. Сімейний вроджений гіпофосфатемічний рахіт або фосфат-діабет: а) зціплена з X-хромосою гіпофосфатемія б) аутосомно-домінантне гіпофосфатемічне ураження кісток в) аутосомно-домінантний гіпофосфатемічний рахіт 2. Хвороба або синдром де Тоні-Дебре-Фанконі (глюкозоамінофосфат-діабет, повний або неповний варіант) 3. Нирковий тубулярний ацидоз (синдром Лайтвуда-Олбрайта) 4. Гіпофосфатазія	1. При захворюваннях нирок та обструкції жовчовивідних шляхів 2. При синдромі мальабсорбції 3. При хворобах обміну речовин 4. Індукований фенобарбіталом або іншими протисудомними препаратами, тривалого призначення; глюкокортикоїдами Вказуються ступінь тяжкості та характер перебігу
	Фази захворювання: активна, клініко-лабораторна ремісія (повна, неповна)		

При розробці вітчизняної класифікації рахіту разом з клінічними симптомами авторами враховано результати досліджень у дітей раннього віку вмісту 25-оксікальціферола; 1,25 і 24,25-діоксикальциферолів в сироватці крові; рівнів кальцій-регулюючих гормонів (кальцитонін, паратгормон).

мон); кальцію, неорганічного фосфору, активності лужної фосфатази і її ізоферментів; а також рівнів циклічних нуклеотидів в крові і сечі.

Брали до уваги сучасні дані літератури про обмін вітаміну D в організмі, механізм дії його активних метаболітів, їх ролі в регуляції кальцій-фосфорного гомеостазу та процесів кісткоутворення, опису окремих форм генетично детермінованого рахіту у дітей.

Клінічні прояви рахіту починаються на 2–3-му місяці життя (у недоношених дітей — в кінці 1-го місяця). Початкові клінічні симптоми захворювання характеризуються в основному змінами нервової та у меншому ступені — кісткової систем.

На тлі загального задовільного стану у дитини з'являється надмірна пітливість та зв'язані з нею поприлості, пітниця, облісіння потилиці. Сон стає збудливим, тривожним; під час сну дитина часто здригується, плаче, а під час неспання — безпричинно капризна. Можливі зниження апетиту, нестійкий стілець.

У дітей відзначається податливість та болючість при пальпації у ділянці черепних швів, країв великого тім'ячка, потиличної кістки, грудної клітини. У подальшому формуються ділянки розм'якшення по ходу черепних швів, на лусці потиличної кістки — краніотабес.

Закриття великого тім'ячка запізнюється. М'якість кісток черепа сприяє виникненню деформацій: потилиця сплющується чи стає сплющеною з того боку, на якому дитина переважно лежить.

В подальшому, через 1,5–2 місяця від початку захворювання, з'являються функціональні порушення органів дихання, серцево-судинної та травної систем, можливі збільшення розмірів печінки, селезінки та розвиток анемії. Внаслідок гіперплазії остеοїдної тканини з'являються тім'яні та лобові бугри. На ребрах, у місцях переходу хряща у кістку, утворюються потовщення — «рахітичні чотки» (рис. 3), найбільш виражені на V–VIII ребрах. Ребра стають більш м'якими, податливими, посилюється кривизна ключиць, грудна клітина здавлюється з боків, її нижня апертура розширюється, формується Гаррисонова борозна.

До більш пізніх змін кісткової системи відносяться деформації трубчатих кісток кінцівок, що розвиваються у віці старше 6–8 місяців: потовщення епіфізів кісток передпліччя («рахітичні браслети») та



Рис. 3. Вітамін D-дефіцитний рахіт (чотки і браслети)



Рис. 4. Вітамін D-дефіцитний рахіт (X-подібне викривлення ніг)

гомілок (рис. 3). Такі ж потовщення можуть бути на фалангах пальців. Порушується порядок та час прорізування зубів. Коли дитина починає ходити, з'являється викривлення ніг — О- чи Х-подібне — залежно від превалювання тонусу м'язів згиначів або м'язів-розгиначів (рис. 4).

У випадках тяжкого перебігу хвороби розм'якшення кісток може мати вигляд великих вогнищ остеомаляції у всіх кістках черепа, перенісся здається сильно запалим, з'являються екзофтальм, нависаючий «олімпійський лоб», передня частина грудної клітини разом із грудиною виступає вперед, нагадуючи курячу грудку. Зазнає змін і хребет: у поперековому відділі спостерігається дугоподібне викривлення — рахітичний горб.

У результаті гіпотонії м'язів черевного пресу, а також кишечника (атонії) формується великий, так званий «жаб'ячий живіт». Затримується розвиток статичних і рухових функцій: дитина своєчасно не починає сидіти, стояти, ходити.

У дитини порушується дихальна функція легень, з'являється задишка, вздовж хребта нерідко утворюються ателектатичні ділянки, що призводять до розвитку пневмоній. Погіршується робота серця, виникає тахікардія, послаблення серцевих тонів, систолічний шум. Електрокардіограма нерідко фіксує обмінні порушення та чіткі ознаки гіпокальціємії у вигляді подовження інтервалу QT і укорочення зубця Т.

Перенесений у ранньому дитинстві рахіт несприятливо впливає на розвиток дитини у наступні вікові періоди: тривалий час зберігаються остаточні деформації кісткової системи, слабкість м'язів та зв'язкового апарату, до 6–7 років залишається збільшеною печінка, спостерігається неправильне прорізування зубів, схильність до короткозорості.

Клінічна картина **кальційпенічного варіанту** вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей характеризується поряд з класичними кістковими змінами з переважанням процесів остеомаляції, симптомами підвищеної нерво-м'язової збудливості (тремор рук, порушення денного і нічного сну, невмотивоване занепокоєння, зригування, дисфункції кишечника) і розладами вегетативної нервової системи (підвищена пітливість, тахікардія, білий дермографізм). При обстеженні у дітей цієї групи виявляються помітне зниження вмісту кальцію в сироватці і еритроцитах, високий рівень ПТГ і зниження концентрації кальцитоніну в венозній крові (рис. 5).

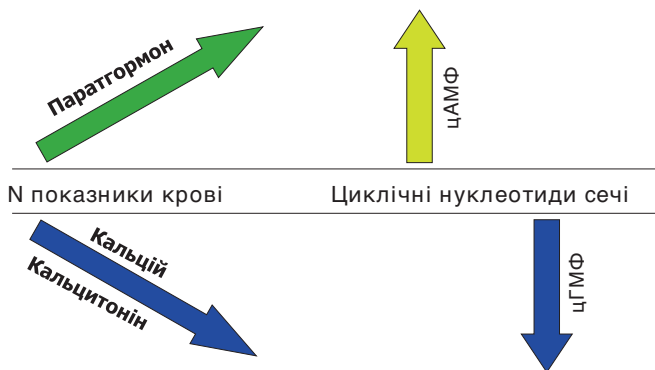


Рис. 5. Біохімічні показники при кальційпенічному рахіті

При **фосфоропенічному варіанті** рахіту клінічні симптоми хвороби, особливо кісткові зміни, більш виражені, ніж при рахіті без істотних порушень кальцій-фосфорного обміну або зі зниженим рівнем кальцію в крові. Поряд із загальною млявістю, деякою загальмованістю, вираженою м'язовою гіпотонією у хворих виявляються більш значні зміни кісткової системи — потовщення метаепіфізарних зон трубчастих кісток рук, стернальних відділів ребер, різні деформації кісток черепа, часто — виражена слабкість зв'язкового-суглобового апарату, нерідко — збільшення живота, розбіжність його прямих м'язів. Біохімічні зміни характеризуються високим вмістом в крові паратгормона і кальцитоніну (рис. 6).

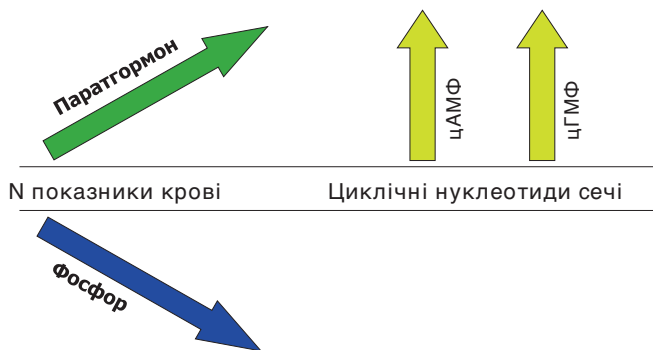
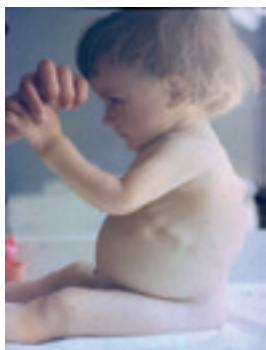


Рис. 6. Вітамін D-дефіцитний рахіт (фосфоропенічний варіант). Біохімічні показники при фосфоропенічному рахіті

Основними клінічними особливостями вітамін D-дефіцитного рахіту на тлі незначних змін показників кальцій-фосфорного обміну є підгострий перебіг хвороби з вираженою гіперплазією остеοїдної тканини в області лобових, тім'яних горбів, відсутність у хворих виразних

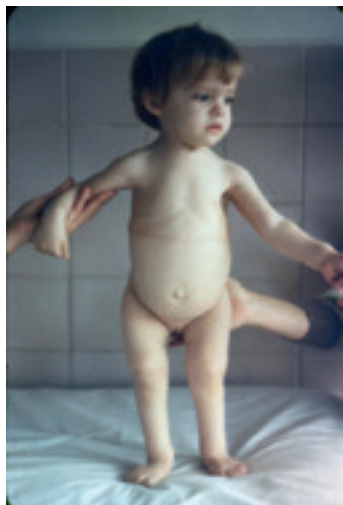


Рис. 7. Вітамін D-дефіцитний рахіт (незначні зміни показників кальцій-фосфорного обміну)

змін нервової і м'язової систем. При цьому у дітей, як правило, спостерігаються помірне підвищення концентрації паратгормону, незначні зрушення у вмісті кальцитоніна в крові і відсутні помітні зміни екскреції циклічних нуклеотидів з сечею.

Окремою клініко-патогенетичною формою захворювання є **вітамін D-резистентний рахіт** (див. класифікацію), який включає декілька генетично обумовлених варіантів, що супроводжуються певними клінічними і біохімічними ознаками. Головними з них є більш пізня поява кісткових деформацій, переважно кінцівок і гіпофосфатемія. Ця форма рахіту не піддається лікуванню звичайними дозами вітаміну D, тому його дуже часто і називають вітамін D-резистентним

рахітом. Цей рахіт включає фосфат-діабет, нирковий рахіт, синдром Олбрайта-Батлера-Блюмберга, гіпофосфатемічний рахіт.

Ці захворювання виникають в результаті мутації в гені PHEX (phosphate regulating gene with homology to endopeptidases activity on the X chromosome), які приводять до дефіциту білків NaPi-2 cotransporter (натрій-фосфат-копереносій), що здійснюють транспорт фосфатів у ниркових канальцях і, можливо, у кишечнику з розвитком гіпофосфатемії, а також у більшості випадків і гіпофосфатурії (рис. 7).

Вітамін D-залежний чи псевдодефіцитний рахіт характеризується генетично детермінованим порушенням метаболізму вітаміну D і/або активності його рецепторів, що призводить до зміни фосфорно-кальцієвого обміну у кістковій системі. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом і протікає з вираженою кальципенією та остеомаліцією.

Розрізняють три типи захворювання.

Причини захворювання **I типу** пов'язують з вродженим дефектом перетворення 25-оксикальциферолу у 1,25-діоксикальциферол внаслідок недостатності 25-оксивітамін-D-1, α -гідроксилази у нирках.

При **II типу** хвороби синтез 1,25-діоксикальциферолу в організмі не порушений, але спостерігається резистентність до 1,25-діоксивітаміну D органів-мішеней; концентрація цього метаболіту у крові хворих дітей перевищує норму.

III тип характеризується дефіцитом ферменту — 25-гідроксилази, яка здійснює перший етап активації вітаміну D у печінці шляхом приєднання ОН групи у 25 положенні вуглеводного ланцюга вітаміну D. При цьому утворення активних метаболітів у нирках не порушено.

Для вітамін D-залежного рахіту характерна поява виражених та швидко прогресуючих симптомів рахіту з перших місяців життя, гіпокальціємія нерідко з наявністю судомного синдрому та висока активність ферменту лужної фосфатази.

Диференційно-діагностичні клінічні і лабораторні критерії різних форм рахіту наведені у табл. 7.

Дефіцит вітаміну D₃ в організмі часто має місце і у дітей старшого віку. Особливо у період першого (5–7 років) та другого (10–12 років) витягування дитини, а також при наявності хронічних соматичних захворювань.

Клінічні прояви D-гіповітамінозу у дітей старших вікових груп неспецифічні. Це — остеопенія, оссалгія, вторинний остеопороз, поява або загострення каріозної хвороби зубів, швидка втомлюваність, підвищена пітливість, схильність до частих респіраторних захворювань.

Для дітей з ознаками гіповітамінозу D₃ та рахіту характерна гіпохолестеринемія, але відзначається підвищений вміст холестерину і його ефірів у ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) та зменшення їх рівня у ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ). Внаслідок цих змін підвищується коефіцієнт атерогенності та збільшується ризик виникнення у майбутньому раннього атеросклерозу та патології серцево-судинної системи.

Для лікування рахіту у дітей раннього віку та корекції дефіциту вітаміну D у дітей старшого віку використовують додаткове введення його препаратів (табл. 8).

Критерії ефективності лікування вітамін D-дефіцитного рахіту:

Зменшення клінічних симптомів хвороби;

Нормалізація рівнів Ca, Ph і активності лужної фосфатази в крові;

За відсутності ефекту від лікування необхідно виключити інші рахітоподібних захворювання.

Дітям, які отримують препарати вітаміну D, проводиться моніторинг рівня вітаміну D₃ (25ОНD₃) в сироватці крові в динаміці лікування з метою досягнення нормального рівня цього вітаміну в крові (40–60 нг в 1 мл сироватки).

Таблиця 7

Диференціальна діагностика різних форм рахіту

Захворювання	Основні диференціальні ознаки				Тип спадковості
	Термін маніфестації	Клінічні прояви	Рентгенологічні ознаки	Обмінні порушення	
Рахіт дітей раннього віку (класичний)	у 3–6 місяців	• кісткові деформації, обумовлені остеомалією і гіперплазією остеοїдної тканини • гіпотонія м'язів, слабкість зв'язувального апарату • помірні вегетативні розлади	• «Блюдцеобразі» розширені метафазы • відсутність чіткої лінії попереднього заплінення • остеопороз	У крові рівень фосфору помірно знижений, кальцію — знижений або у нормі, активність ферменту лужної фосфатази підвищена	Мультифакторіальне захворювання
Вітамін D-резистентний рахіт	у 1–1,5 роки	• швидкопрогресуючі варусні (О-образні) деформації ніг, порушення ходи, «рахітичні чотки, браслети» • низькорослість при нормальній масі тіла	• грубі келихоподібні деформації метафізів • викривлення та потовщення довгих трубчастих кісток за рахунок однобічного (медіального) потовщення коркового шару періосту • грубий трабекулярний рисунок кісток	• у крові: рівень фосфору знижений, кальцію — у нормі, активність лужної фосфатази підвищена • фосфатурія	Домінантний, зчеплений з X-хромосомою
Вітамін D-залежний рахіт	у 3–6 місяців	• виражені кісткові деформації, характерні для «квітучого» класичного рахіту • варусні деформації нижніх кінцівок • відставання зросто-вагових показників • виражена затримка моторного розвитку • зміни ЦНС; порушення сну, роздратованість, плаксивість, зниження апетиту, пітливість	• системний остеопороз • виражене витончення кортикального шару • рахітичні зміни метафізів та епіфізарної лінії попереднього заплінення	• у крові: рівень фосфору знижений чи у нормі, кальцію — різко знижений, активність лужної фосфатази різко підвищена • генералізована перацідозія	Аутосомно-рецесивний

Таблиця 8

Лікувальне застосування вітаміну D при рахіті

Групи дітей	Добова доза вітаміну D ₃	Тривалість прийому вітаміну D ₃
Діти з вітамін D-дефіцитним рахітом різного ступеня тяжкості	2000–5000 МО	Протягом 30–45 днів. В подальшому 2000 МО на добу протягом 30 днів 2–3 рази на рік з інтервалом між ними не більше 3-х місяців
Діти з вітамін D-резистентним рахітом	5000–15000 МО і вище (підбирається індивідуально)	Протягом 45 днів. Повторні курси через 3 місяці
Діти з вітамін D-залежним рахітом	5000–15000 МО і вище (підбирається індивідуально)	Протягом 45 днів. Повторні курси через 3 місяці

Гіпервітаміноз вітаміну D

При передозуванні вітаміну D можуть розвиватися симптоми гіпервітамінозу. Вони спостерігаються, якщо дитина отримувала більше 300000 МО і більше на курс. Найчастіше D-гіпервітаміноз розвивається на тлі алергічного або ексудативно-катарального діатезу, медикаментозної алергії. Дуже рідко зустрічається непереносимість препарату вітаміну D, яка проявляється вже в перші 1–2 добу після прийому навіть невеликих добових доз цього препарату.

Симптоми гіпервітамінозу D включають: погіршення апетиту; нестійкі випорожнення; іноді нудота, блювота; запори; порушення терморегуляції; розвивається токсичне ураження нирок; серцево-судинної системи.

При підозрі на D-гіпервітаміноз, необхідно припинити прийом вітаміну D₃, обмежити продукти, що містять кальцій, провести дезінтоксикацію організму. Надалі, за необхідності повторного призначення вітаміну D₃ дитині визначають вміст в сироватці крові кальцію, фосфору і активність лужної фосфатази, а також 25ОНD₃ і ступінь кальційурії. З урахуванням результатів аналізів вирішують питання про подальше призначення вітаміну D.

Профілактику D-гіповітамінозу та рахіту проводять ще до народження дитини, оскільки відомо, що процеси формування плода та обміну речовин у нього тісно пов'язані із забезпеченістю організму матері цим вітаміном. Додатковий прийом вітаміну D вагітною знижує ризик у новонароджених розвитку вродженого рахіту, неонатальної гіпокальциємії,

гіпофосфатазії, а також можливість остеопенії, дефектів емалі зубів в послідовні роки життя. Типи специфічної профілактики D-гіповітамінозу при вагітності вирішуються з урахуванням пор року, стану здоров'я жінки, умов життя та харчування і професії.

Багаторічні дослідження, проведені в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» свідчать про те, що незалежно від періоду року вагітним жінкам із преєклампсією, хронічною екстрагенітальною патологією (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ревматичні захворювання) з клінічними проявами недостатності кальцію (судомні посмикування м'язів, парестезії, болі в кістках, множинний карієс) обов'язково для попередження у них D-гіповітамінозу слід призначати вітамін D₃.

Профілактичний прийом препаратів цього вітаміну рекомендують протягом 6–8 тижнів, починаючи з 28–32 тижня вагітності, щоденно в дозах 1000–2000 МО вітаміну D₃. Крім того, вагітна жінка повинна досить перебувати на свіжому повітрі в умовах природної інсоляції не менше 2–3-х год. на добу. Раціонально харчуватися з вживанням достатньої кількості повноцінного білка (2 г на 1 кг маси тіла), з включенням в раціон вітамінних напоїв, овочів, фруктів. До настання вагітності жінці необхідно санувати всі вогнища хронічної інфекції. Антенатальна профілактика D-гіповітамінозу та рахіту не виключає необхідності проведення профілактичних заходів і в постнатальному періоді розвитку дитини (табл. 9).

Дітям старшого віку з тяжкою хронічною соматичною патологією рекомендується визначення в крові 25ОНD₃ з послідовним призначенням індивідуалізованих доз вітаміну D для корекції дефіциту чи недостатності цього вітаміну.

Протипоказанням для призначення профілактичної дози холекальциферолу може бути тільки рідкісний випадок ідіопатичної кальціурії (хвороба Вільямса-бурхливо), гіпофосфатазія, а також органічні перинатальні пошкодження ЦНС з симптомами мікроцефалії, краніостеноз.

Діти з малими розмірами великого джерельця або його раннім закриттям мають лише відносні протипоказання призначення вітаміну D₃, їм проводять специфічну профілактику рахіту, починаючи з 3–4 місяців життя.

Висновки

Дефіцит вітаміну D у населення світу розглядається як пандемія ХХ–ХХІ століть. Враховуючи сучасні досягнення у вивченні ролі цього вітаміну в організмі, особливе значення проблема набуває для здоров'я

Таблиця 9

Схема профілактики рахіту і D-гіповітамінозу у дітей раннього віку

Групи дітей	Термін початку специфічної профілактики	Добова доза вітаміну D ₃	Тривалість прийому вітаміну D ₃
Доношені здорові діти	на 2-му міс. життя	1000 МО	Щоденно протягом 3-х років (виключити 3 літні місяці)
	на 2-му, 6-му, 10-му міс. життя	2000 МО	Щоденно протягом 30 днів. В подальшому — до 3-х років по 3 курси на рік з інтервалом між ними в 3 місяці
Доношені діти з груп ризику з рахіту:	на 2–3 тижні життя	1000 МО	Щоденно до досягнення 3-річного віку
• що народжені у жінок з акушерською та хронічною екстрагенітальною патологією;	на 2–3 тижні життя	2000 МО	Щоденно протягом 30 днів
• що страждають на синдром мальабсорбції, вроджену патологію гепатобіліарної системи;	на 6-му, 10-му місяці життя	2 000 МО	Щоденно протягом 30 днів. В подальшому — до 3-річного віку по 2–3 курси на рік з інтервалом між ними в 3 місяці
• з двійні та від повторних пологів з малим проміжком часу між ними;		4000 МО	Щоденно протягом 30 днів. В подальшому — по 2–3 курси на рік по 2000 МЕ протягом 30 днів
• на ранньому штучному або змішаному вигодовуванні		4000 МО	Щоденно протягом 30–45 днів. В подальшому — по 2–3 курси на рік з інтервалом між ними в 3 місяці
Діти, які часто хворіють респіраторними захворюваннями	з 10-го дня життя	2000 МО	Щоденно протягом 30–45 днів. В подальшому — по 2–3 курси на рік (30 днів кожний) з інтервалом між ними в 3 місяці
Діти, які отримують протисудомну терапію (фенобарбітал, дифеніл) або кортикостероїди, гепарин	з 10–14-го дня життя	1000 МО	Щоденно протягом першого півріччя життя. В подальшому — 2 000 МЕ щоденно протягом 30 днів 2–3 рази на рік з інтервалом між ними 3–4 місяці
Доношені діти з груп ризику з рахіту, які народились з клінічними симптомами вродженого рахіту та недостатньою мінералізацією кісткової тканини	з 10–20-го дня життя (після встановлення ентерального харчування)	1000–2000 МО	
Недоношені діти 1-го ступеня			
Недоношені діти 2-го та 3-го ступеня			

дитини. Своєчасна корекція D-гіповітамінозу в анте- і постнатальному розвитку сприяє попередженню порушень здоров'я та розвитку вітамін D-обумовлених захворювань та хронічної соматичної патології в дитячому віці та є профілактикою її тяжкого перебігу у дорослих.

Список використаних джерел

1. Lucas Robyn M., Gorman Sh., Geldenhuys S., Hart Prue H. Vitamin D and immunity. F1000 Prime Reports. 2014;6:118.
2. Ginde A. A., Mansbach J. M., Camargo C. A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2015. Feb.23;169(4):384–90.
3. Benson A. A., Toh J. A., Vernon N., Jariwala S. P. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. Allergy. 2017;67(3):296–301.
4. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. J Laryngol Otol. 2015;124(5):465–9.
5. Holick M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2016;81:353–373.
6. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B. J., Dawson-Hughes B., Garland C. E., Heaney R. P., Holick M. E., Hollis B. W., Lamberg-Allardt C., McGrath J. J. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. Am J Clin Nutr. 2017;85:649–650.
7. Holick M. F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2015; 357 (3): 266–81.
8. Canned J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice. Alternative Medicine Review. 2018;13(1):34–40.
9. Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э., Яцык Г. В., Малявская С. И., Вахлова И. В., Шуматова Т. А., Романцова Е. Б., Романюк Ф. П., Климов Л. Я., Пирожкова Н. И., Колесникова С. М., Курьяникова В. А., Творогова Т. М., Васильева С. В., Мозжухина М. В., Евсеева Е. А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). Вопросы современной педиатрии. 2014;13(6):30–34.
10. Наказ МОЗ України № 438 від 12.05.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації інтегрованого ведення хвороб дитячого віку».
11. Квашніна Л. В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули. Здоров'я України. 2017;4(43) грудень. Тематичний номер. С. 29–31
12. Антипкін Ю. Г., Квашніна Л. В., Омельченко Л. І. Обґрунтування доз вітаміну D₃ для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін-D дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63–2017.
13. Квашніна Л. В. Нормалізація рівня вітаміну D та мікробіоценозу кишечника — обов'язкові складові неспецифічної імунoproфілактики і реабілітації дітей, що часто хворіють. Алергія у дитини. 2015;17–18:22–24.
14. Городенчук З. Матеріали конференції «Postepy endokrynologii I diabetologii». 2015, Jurata Standarde medyczne. Pediatria. 2015;10(5).
15. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Спиричев В. Б., Лиманова О. А., Боровик Т. Э., Яцык Г. В. О дозировании витамина D у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):38–47.

16. Громова О. А., А. Ю. Волков, С. Н. Смартыгин Оценка обеспеченности витамином D. Метаболиты витамина D. Коррекция. Юбилейный XX Форум «Национальные дни лабораторной медицины России — 2016»
17. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D — смена парадигмы. М.: Торус пресс, 2015. 464 с.
18. Muller M. J. Mass spectrometric profiling of vitamin D metabolites beyond 25-hydroxyvitamin D. Clin Chem / M. J. Muller, D. A. Volmer. 2015. № 61(8). P. 1033–48.
19. van Ballegooijen AJ. Vitamin D metabolites and bone mineral density / AJ. van Ballegooijen, C. Robinson-Cohen, R. Katz et. all. The multi-ethnic study of atherosclerosis. Bone. 2015. № 78. P. 186–93
20. Teske K. A. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites / K. A. Teske, J. W. Bogart, L. M. Sanchez. Eur J Med Chem. 2016. № 109. P. 238–46
21. Muller M. J. Chemotyping the distribution of vitamin D metabolites in human serum / M. J. Muller, C. S. Stokes, F. Lammert, D. A. Volmer. Sci Rep. 2016. № 6. P. 21080.
22. Carter G. D. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites / G. D. Carter, J. C. Jones, J. Shannon. J. Steroid Biochem Mol Biol. 2015. № S0960–0760(15)3016.
23. Gibson C. C. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium / C. C. Gibson, C. T. Davis, W. Zhu, J. A. Bowman-Kirigin, A. E. Walker, Z. Tai, K. R. Thomas, A. J. Donato, L. A. Lesniewski, D. Y. Li. PLoS One. 2015. № 10(10): e0140370

НЕОНАТАЛЬНІ ЖОВТЯНИЦІ

Т. К. Знаменська

Визначення

Жовтяниця — синдром зміни кольору шкірних покривів і слизових, що розвивається унаслідок накопичення у крові надлишкової кількості білірубіну, тобто візуальний прояв гіпербілірубінемії. На першому тижні життя більшість дітей мають рівень білірубіну, який перевищує верхню межу норми для дорослої людини.

Неонатальна жовтяниця (НЖ) є одним із найбільш частих станів періоду новонародженості. Переважно у немовлят діагностується **фізіологічна жовтяниця** (ФЖ), яка обумовлена особливостями розвитку та метаболізму в цьому віковому періоді і не є ознакою захворювання. ФЖ проявляється після 36 годин життя, найбільш помітною стає у віці від 2 до 4 днів, протікає сприятливо, найчастіше не викликає проблем і зникає протягом 2 тижнів. Жовтяниця у більшості випадків є безпечною і може не потребувати ніякого лікування. Але з огляду на потенційну токсичність білірубіну та у зв'язку з тим, що НЖ може бути симптомом інших захворювань, слід проводити моніторинг стану дитини для своєчасного виявлення проблем, що вимагають додаткових втручань, зокрема обстеження та лікування.

Патологічна жовтяниця (ПЖ) є одним з найбільш поширених захворювань, які потребують медичної допомоги у новонароджених. Патологічна жовтяниця пов'язана з більш високим рівнем білірубіну в сироватці крові, визначається як стан гіпербілірубінемії і клінічно супроводжується жовтяничним забарвленням шкіри та склер. Високий рівень загального білірубіну сироватки (ЗБС) є шкідливим, спричиняє негативну дію на організм, якщо не проводити своєчасного лікування та може мати несприятливі наслідки. Патологічна жовтяниця виникає внаслідок багатьох причин, зокрема, несумісності за резус-фактором (Rh-фактором) та за системою АВО, інших причин гемолізу крові, а також за умов септичного процесу внаслідок інфекції, при захворюваннях печінки, крововиливах, метаболічних розладах (наприклад, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази. (ГлбФД)) тощо.

Надходження некон'югованого білірубіну у мозок новонародженого може викликати як короткочасні, так і тривалі неврологічні розлади, бути причиною **білірубінової енцефалопатії (БЕ)**. Для позначення клінічних ознак гострої або хронічної БЕ, а також жовтяничного забарвлення мозку, пов'язаного з перенесеною жовтяницею, використовують термін **«ядерна жовтяниця» (ЯЖ)**. Ризик ЯЖ підвищується у дітей з дуже високим рівнем білірубіну. ЯЖ також може виникати при низьких рівнях білірубіну у новонароджених, які мають фактори ризику, а також у передчасно народжених немовлят.

Неонатальний холестаз — стан, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушень її утворення, екскреції та виведення.

Види та термінологія жовтяниць залежно від часу виникнення, тривалості, рівня білірубіну та механізмів розвитку:

Жовтяниця/гіпербілірубінемія, яка виникла в перші 24 години життя дитини.

Пролонгована (затяжна) жовтяниця/гіпербілірубінемія, що не має тенденції до зменшення, клінічні ознаки якої спостерігаються після 14 дня життя у доношених новонароджених та після 21 дня життя у недоношених дітей. Пролонгована жовтяниця, як правило, є нешкідливою, частіше зустрічається у дітей на грудному вигодовуванні, але у деяких випадках може бути ознакою захворювання печінки.

Пізня жовтяниця/гіпербілірубінемія, яка вперше виникла після 7 дня життя новонародженого.

Небезпечна жовтяниця/гіпербілірубінемія, при якій рівень ЗБС крові може бути нейротоксичним та спричинити ураження центральної нервової системи (ЦНС).

Жовтяниця, яка супроводжується ознаками БЕ.

Жовтяниця внаслідок холестазу — стан, що характеризується зменшенням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок порушень її утворення, екскреції та виведення.

Терміни «прямий» і «непрямий» білірубін використовують як термінологію лабораторних аналізів при вимірюванні різних форм білірубіну. Деякі тести вимірюють лише загальний білірубін і не розрізняють ці дві форми.

Епідеміологія

Жовтяниця є однією з найбільш поширених станів, що потребують медичної допомоги у новонароджених. Упродовж першого тижня

життя жовтяниця розвивається приблизно у 60% доношених і 80% передчасно народжених дітей. Майже в кожного новонародженого відзначається підвищення рівня некон'югованого білірубіну в сироватці крові більш ніж на 30 мкмоль/л протягом першого тижня життя. НЖ можуть бути як фізіологічними, так і бути проявом низки захворювань. Тому НЖ слід завжди розглядати як симптом потенційної небезпеки.

Відомості про роль етіологічних факторів, які збільшують частоту НЖ, за літературними даними досить різноманітні. Вважається, що патологія частіше зустрічається: у недоношених дітей, у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та ознаками морфо-функціональної незрілості (МФН); у випадках перенесеної гострої або хронічної гіпоксії, при народженні дітей від матерів з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА), цукровим діабетом та внутрішньоутробними інфекціями (ВУІ); при імуноконфліктній вагітності тощо. Використання деяких лікарських препаратів може збільшити частоту НЖ, у той час як інші зменшують її випадки. Деякі рослинні лікарські засоби, що використовуються при грудному вигодовуванні, можуть також посилити клінічні прояви жовтяниці.

Захворюваність вище у дітей на грудному вигодовуванні або з недостатнім об'ємом харчування. Механізм цього явища не зовсім зрозумілий, однак відомо, що у цьому випадку збільшується ентерогепатична циркуляція білірубіну, що ймовірно сприяє тривалій жовтяниці. Літературні дані свідчать, що жовтяниця грудного молока корелює з більш високими рівнями епідермального фактора росту — як у грудному молоці, так і в сироватці крові у дітей раннього віку. Відмінності між грудним молоком і штучними сумішами дитячого харчування можуть бути менш суттєвими при використанні деяких сучасних формул дитячого харчування. Але використання формул, що містять гідролізат білка, сприяє екскреції білірубіну.

Показники захворюваності на НЖ важко порівнювати, бо автори різних досліджень не використовують єдиного підходу до визначення значної гіпербілірубінемії у новонароджених. Окрім того, ідентифікація жовтяниці залежить від візуальної оцінки, що широко варіює і залежить як від професійного рівня й уваги лікарів, так і певних особливостей, зокрема раси і гестаційного віку дитини. Клінічне виявлення та оцінка тяжкості НЖ може бути складною у немовлят із більш темним кольором шкіри.

Ризик розвитку тяжких форм НЖ вище у дітей чоловічої статі. Ймовірно, це не пов'язано з темпами продукції білірубіну, які аналогічні

тим, що і в немовлят жіночої статі. Ризик значної жовтяниці у новонароджених є обернено пропорційним їх гестаційному віку.

Етіологія

Фізіологічна жовтяниця у новонароджених розвивається внаслідок наступних причин:

1. Підвищена швидкість утворення білірубіну за рахунок:
 - фізіологічної поліцитемії;
 - підвищеного розпаду еритроцитів, які вміщують фетальний гемоглобін та мають збільшену еритроцитарну масу;
 - катаболічної спрямованості обміну речовин, що призводить до утворення білірубіну з нееритроцитарних джерел — міоглобін, піроли, печінковий цитохром та ін.).
2. Знижена функціональна здатність печінки з виведення білірубіну:
 - знижений захват білірубіну гепатоцитами;
 - знижена активність глюкуронілтрансферази (ГТФ) та інших ферментних систем гепатоцитів, що відповідають за зв'язування білірубіну з глюкуроною кислотою і так перетворюють білірубін у водорозчинну форму (процес кон'югації білірубіну);
 - активність ГТФ збільшується на 50% впродовж першого тижня життя, досягаючи рівня дорослих у віці 1–2 місяця життя;
 - недостатня екскреторна здатність печінки внаслідок низького вмісту білка, що зв'язує ліганди у гепатоцитах;
3. Підвищена активність процесів «ентерогепатичної циркуляції» білірубіну внаслідок обмеженого споживання поживних речовин, що продовжує час транзиту по кишечнику, у зв'язку із:
 - високою активністю ферменту β -глюкуронідази в кишечнику;
 - надходженням частини крові з кишечника через венозну (аранцієву протоку) в нижню порожнисту вену поза печінкою;
 - транзиторним дисбіозом кишечника.

Фактори ризику тяжких форм гіпербілірубінемії у новонароджених з боку матері:

- Гематологічні: група крові 0(I), Rh-фактор негативний, присутність антиеритроцитарних антитіл (D, C, c, E, e і K та ін.).
- Жовтяниця в анамнезі у попередніх дітей, яка потребувала фототерапії та іншого лікування.

- Цукровий діабет неконтрольований (будь-якого типу) — висока еритроцитарна маса в новонародженого; дитина від батьків зі Східної Азії.
- Генетичні фактори: дитина від батьків зі Середземномор'я, ускладнений спадковий анамнез щодо гемолітичних розладів (наприклад, дефіцит G6PD, спадковий сфероцитоз).

Фактори ризику неонатального періоду

- Вигодовування грудним молоком:
 - Недостатність β -глюкуронідази може відігравати певну роль, спричиняючи порушення зв'язування білірубіну з глюкуроноювою кислотою, роблячи його недоступним для реабсорбції.
 - Ліпопротейнова ліпаза (водорозчинний фермент) та неестерифіковані жирні кислоти.
 - Жирні кислоти в грудному молоці можуть інгібувати нормальний обмін білірубіну.
 - Фактори, що затримують фізіологічну колонізацію кишечника, спричиняють накопичення в ньому високої концентрації білірубіну.
 - Недостатня кількість грудного молока (можливо, із запізненням його продукції) або прийом суміші, що призводить до дегідратації та підвищеної ентерогепатичної циркуляції.
- Гематологічні: фактори, що викликають гемоліз (імунні чи неімунні); поліцитемія; гематома або синці.
- Гастроінтестинальні — непрохідність кишечника.
- Інші: інфекції; передчасне народження; чоловіча стать.

Тяжкі клінічні форми НЖ можуть виникати внаслідок підвищеного гемолізу еритроцитів у новонароджених, зокрема при аномальних формах еритроцитів (наприклад, серповидно-клітинна анемія); несумісності крові матері та дитини (за системою АВО та Rh-фактором); кефалогематомах; підвищеній кількості еритроцитів, що характерно для новонароджених, малих для гестаційного віку, та деяких близнюків; інфікуванні; відсутності деяких ферментів. Випадки, які є причиною недостатнього виведення білірубіну з організму дитини, також можуть спричинити тяжкі форми НЖ. Серед них: деякі медикаменти; внутрішньоутробні інфекції (краснуха, сифіліс тощо); хвороби, при яких страждають функції печінки та/або жовчних шляхів (муковісцидоз, гепатит тощо); вроджені вади розвитку печінки та жовчовивідних шляхів; гіпоксія; холестази; інфекції (сепсис); генетичні або спадкові захворювання; передчасне народження. Додатковими факторами, які

можуть впливати на підвищений рівень ЗБС крові у новонароджених, є недостатнє харчування, часте зригування; різке зниження маси тіла дитини та ін.

Некон'югований білірубін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр, поступаючи в мозок новонародженого. Некон'югований білірубін є потенційно токсичним для нервової тканини (головного і спинного мозку), тому важливо оцінювати фактори ризику розвитку гострого ушкодження ЦНС — білірубінової енцефалопатії, якими є: неонатальна асфіксія; ацидоз; гострий гемоліз; неадекватна терапія НЖ або її відсутність; гіпоальбумінемія, передчасне народження.

Патогенез

Білірубін утворюється у ретикулоендотеліальній системі (РЕС) як кінцевий продукт катаболізму гему шляхом окиснювально-відновних реакцій. Приблизно 75% білірубину є наслідком деградації гемоглобіну, але певний внесок має також розпад міоглобіну, цитохромів і каталази.

Етапи обміну білірубину в організмі

I етап: У макрофагах печінки, селезінки і кісткового мозку під впливом мікросомального ферменту гемоксигенази і з участю кисню і коферменту НАДФН гемоглобін розщеплюється на 4 основних компоненти: глобін, залізо, монооксид вуглецю і лінійний тетрапірол (або IX α -білівердин).

II етап: Цитозольний фермент білівердинредуктаза трансформує IX α -білівердин у жиророзчинну речовину IX α -білірубін (вільний або некон'югований, або непрямий білірубін), який здатний розчинятися у ліпідах, але нерозчинний у воді.

III етап: Непрямий білірубін, що утворився у макрофагах, у вільному стані надходить у кров, де міцно зв'язується з альбуміном і транспортується в синусоїди печінки (1 г альбуміну може зв'язати від 1 до 8,2 мг білірубину).

IV етап: У синусоїдах печінки на рівні мембрани гепатоциту некон'югований (непрямий) білірубін відділяється від альбуміну і дифундує за допомогою транспортних білків через шар води навколо гепатоциту і цитомембрану всередину гепатоциту.

V етап: У гепатоцитах під впливом мікросомального ферменту уридиндіфосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) некон'югований (непрямий) білірубін зв'язується (кон'югується) з глюкуроноювою кислотою і значно менше — з сульфатами, ксилозою і глюкозою. Утворюються моно- і диглюкуронід білірубину (кон'югований або прямий, або

зв'язаний водорозчинний білірубін). Утворення прямого білірубіну вимагає присутності кисню і глюкози.

VI етап: Кон'югований (прямий) білірубін екскретується у просвіт жовчних капілярів і в складі жовчі, пройшовши жовчні протоки, надходить у жовчний міхур і кишечник.

VII етап: У товстій кишці кон'югований (прямий) білірубін піддається гідролізу з утворенням уробіліногену (вільного білірубіну). Частина уробіліногену реабсорбується у кишечнику і знову надходить у кров. Такий некон'югований білірубін може абсорбуватися у кровотік, збільшуючи вміст ЗБС крові.

Загальний цикл обміну білірубіну має назву цикл «ентерогепатичної циркуляції». Гіпербілірубінемія у новонароджених виникає як наслідок дисбалансу між продукцією білірубіну, його кон'югацією та елімінацією.

Патофізіологічним механізмом **гемолітичної жовтяниці** є посилений гемоліз еритроцитів. Частіше за все причиною гемолізу в ранньому неонатальному періоді є несумісність крові матері та дитини за еритроцитарними антигенами. Жовтяниця і анемія в такому випадку має назву «Гемолітична хвороба новонародженого» (ГХН). Однак причиною гемолізу можуть бути також структурні й ферментні аномалії мембрани еритроцитів (мікросфероцитарна анемія Мінковського-Шоффара), дефіцит ферменту ГлбФД), дефекти будови і синтезу гемоглобіну (α і β -таласемії), а також деякі лікарські препарати (високі дози окситоцину). Гемоліз може виникнути і при низці інфекційних захворювань (вроджені інфекції — ЦМВІ, герпес, краснуха, токсоплазмоз, лістеріоз, сифіліс, неонатальний сепсис), збудники і токсини яких мають гемолізуючі властивості.

Кон'югаційні жовтяниці обумовлені переважно порушеннями кон'югації білірубіну у гепатоцитах. До них відноситься жовтяниця умовно здорових недоношених новонароджених, жовтяниця при діабетичній фетопатії і вродженому гіпотиреозі, жовтяниця за умов високої кишечної непрохідності тощо. Значні порушення кон'югації білірубіну відзначаються при деяких спадкових хворобах, зокрема, сімейній транзиторній гіпербілірубінемії типу Аріаса-Люцея-Дрискола, синдромі Криглера-Найяра, синдромі Жильбера.

Гіпербілірубінемії, обумовлені первинним порушенням екскреції кон'югованого білірубіну (механічні жовтяниці) зумовлені невідповідністю між підвищеною продукцією білірубіну, жовчних кислот та інших компонентів жовчі та обмеженою здатністю до їх виведення

з організму. Останнє пояснюється відносною незрілістю ферментних систем печінки, що забезпечують захват компонентів жовчі з крові, їх внутрішньоклітинний транспорт й екскрецію до внутрішньопечінкової жовчної системи; підвищеною проникливістю міжклітинних мембран, зниженою холекінетичною активністю жовчовивідної системи та підвищеною реабсорбцією компонентів жовчі в кишечнику. Порушення періоду ранньої адаптації, гостра та хронічна гіпоксія, важка перинатальна патологія значно подовжують терміни становлення жовчовивідної системи, що може призводити до підвищення вмісту компонентів жовчі в крові, збільшення розмірів печінки, зміни кольору стільця до ахолії та сечі. Причинами цього є різного ступеня транзиторні деструктивні зміни жовчовивідних протоків, порушення проникливості мембран гепатоцитів і міжклітинних сполучень, які мають переважно зворотний характер і назву транзиторного неонатального холестазу.

Іншою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є атрезія зовнішньопечінкових жовчних протоків. Рідше причинами є кисти, жовчні камені, жовчні пробки і здавлення загальної жовчної протоки пухлинами та іншими об'ємними утвореннями. Внутрішньопечінковий холестаз відзначається при синдромальній (синдром Алажиля) і несиндромальній формах гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних протоків, перинатальному склерозуючому холангіті, муковісцидозі. Крім того, аномалії розвитку жовчних шляхів разом з вадами розвитку інших органів можуть спостерігатися при хромосомних захворюваннях — трисомії за 13, 18 та 21 парами хромосом.

Печінкові жовтяниці є наслідком дисфункції гепатоцитів з порушенням всіх етапів внутрішньоклітинного обміну. Основними причинами таких жовтяниць є інфекційні й токсичні ураження печінки, рідше зустрічаються метаболічні та ендокринні порушення.

Патоморфологія

Морфологія надпечінкової жовтяниці: збільшення в крові фракції некон'югованого білірубину; збільшення вмісту уробіліну в сечі; забарвлення стільця у темний колір (плейохромія) за рахунок значної кількості стеркобіліну; загальний гемосидероз; жовтяничне забарвлення шкіри, склер, слизових з лимонно-жовтим відтінком; блідість шкіри і збільшення селезінки (внаслідок анемії).

Морфологія паренхіматозної жовтяниці: порушення захоплення і кон'югації білірубину пошкодженими гепатоцитами, підвищення

рівня кон'югованого і некон'югованого білірубину в крові; наявність уробіліну і білірубину в сечі; темне забарвлення стільця, хоча і менш інтенсивне, ніж при гемолітичній жовтяниці; жовтяниця з червонуватим відтінком; збільшення печінки, іноді збільшення селезінки.

Морфологія підпечінкової жовтяниці: порушення екскреції жовчі, різке збільшення в крові фракції кон'югованого білірубину; наявність білірубину в сечі; ахолія калу через відсутність стеркобіліногену; жовтяниця зеленуватого відтінку; холестаз (застій жовчі в печінці, осередки некрозу із склерозом — вторинний біліарний цироз; розширення і розрив жовчних протоків; холемія і холалемія; загальні явища інтоксикації; зниження синтезу факторів згортання у печінці; геморагічний синдром; аутоінтоксикація; ураження нирок; розвиток печінково-ниркової недостатності.

Морфологія білірубінової енцефалопатії: мозок набряклий; жовтяничне профарбовування звивини гіпокампу, ядер IV шлуночку, зорового бугра, оливи; гостре набухання нейронів, непрямий білірубін у нейронах і дрібних судинах.

Класифікація

З урахуванням різноманіття причин гіпербілірубінемії у немовлят є багато класифікацій НЖ. Зокрема, всі НЖ можна розділити на фізіологічні, які складають до 90% випадків, та патологічні — до 10% випадків від загальної кількості жовтяниць. Відповідно за механізмами патогенезу всі жовтяниці поділяються на спадкові й неспадкові, вроджені й набуті. За лабораторними даними НЖ поділяються на гіпербілірубінемії з переважанням непрямого білірубину та гіпербілірубінемії з переважанням прямого білірубину.

Найбільш інформативною є патогенетична класифікація НЖ, яка базується на чотирьох основних механізмах розвитку патологічної гіпербілірубінемії:

Гіперпродукція білірубину (найчастіше за рахунок гемолізу еритроцитів).

Знижений кліренс білірубину за рахунок: дефекту захоплення білірубину гепатоцитами; порушення кон'югації білірубину в гепатоцитах; дефекту екскреції білірубину з гепатоцитів.

Порушення екскреції білірубину в кишечник (механічні жовтяниці).

Поєднані порушення кон'югації і екскреції білірубину (табл. 1).

Класифікація НЖ за механізмами патогенезу

Спадкові	Набуті
<i>Підвищена продукція білірубину</i>	
1 Еритроцитарні мембранопатії (мікросфероцитоз, еліптоцитоз та ін.). 2 Еритроцитарні ферментопатії (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази, гексокінази, вроджена еритропоетична порфірія та ін.). 3 Гемоглобінопатії — дефекти структури (серповидно-клітинна анемія, М-гемоглобінемії та ін.) і синтезу гемоглобіну (α, β, E-β, γ-таласемія), гему (вроджені еритропорфрії)	1 Гемолітична хвороба новонародженого як наслідок алоїмунного конфлікту плода і матері. 2 Секвестрація крові — крововиливи (кефалогематома, підапоневротичний крововилив у мозок, крововиливи у внутрішні органи, екхімози та ін.), гемангіоми. 3 Синдром крові, що заковтнута. 4 Поліцитемія. 5 Медикаментозний гемоліз (вітамін К, пеніцилін, сульфаніламід; окситоцин у та ін.). 6 Підвищена ентерогепатогенна циркуляція білірубину (пілоростеноз, жовтяниця грудного вигодовування, непрохідність кишечника та ін.). 7 Вітамін Є-дефіцитна анемія і неонатальний пікноцитоз. 8 Імунопатологічні хвороби матері: автоімунна гемолітична анемія, червоний вовчак
<i>Знижений кліренс білірубину (печінкові жовтяниці)</i>	
1 Дефект захоплення білірубину гепатоцитами (хвороба Жильбера). 2 Дефекти кон'югації білірубину (синдром Криглерар-Найяра 1-го і 2-го типу, синдром Люцей-Дріскола). 3 Дефекти екскреції білірубину з гепатоциту (синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора). 4 Симптоматичні при гіпотиреозі, галактоземії, фруктоземії гіперметіонінемії, гіперамоніємії та ін.	1 Дефіцит гормонів (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм) або їх надлишок (жовтяниця материнського молока). 2 Енергетична і водна депривація (жовтяниця грудного вигодовування). 3 Інфекційні гепатити. 4 Токсичні гепатити (медикаментозні, сепсис, отруєння). 5 Тривале повне парентеральне харчування

Спадкові	Набуті
Обструктивні (механічні) жовтяниці (Обструктивна дитяча холангіопатія)	
1 Атрезія або гіпоплазія позапечінкових жовчовивідних шляхів фетального типу — синдромальні аномалії жовчних шляхів у поєднанні з іншими вадами розвитку (синдром Алажиля, або «норвезький» холестаз, трисомії за 13-ю, 18-ю, 21-ю парами аутосом, лепречаунізм). 2 Сімейні, несиндромальні холестази (з лімфедомою «північноамериканських індіанців», синдром Байлера, синдром Мак-Елфреша). 3 Симптоматичні холестази при спадкових хворобах — муковісцидозі, дефіциті альфа-1-антитрипсину, гемохроматозі, гістіоцитозі Х, хворобі Німана-Піка, глікогенній хворобі, печінково-церебральному синдромі (синдром Цельвегера), адрено-генітальному синдромі внаслідок дефіциту 3β-гідроксистероїдегідрогенази. 4 Холестаз з розширенням внутрішньопечінкових шляхів (хвороба Каролі, поліцистна хвороба, природжений фіброз печінки)	1 Атрезія або гіпоплазія позапечінкових жовчних шляхів внаслідок перинатального гепатиту А. 2 Внутрішньопечінкові атрезії і гіпоплазії жовчних шляхів при перинатальному гепатиті різної етіології, а також первинному біліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті, реакції «Трансплантат проти господаря», відторгненні пересадженої печінки. 3 Стеноз загальної жовчної протоки або її кіста. 4 Холедохолітіаз. 5 Здавлення пухлинами та іншими утвореннями. 6 Синдром згущення жовчі, синдром «Жовчної пробки». 7 Транзиторний холестаз у структурі токсичного гепатиту та поліорганної недостатності при синдромі системної запальної відповіді; ятрогенний холестаз при переливанні препаратів крові, при тривалому парентеральному харчуванні і антибактеріальній терапії (і масивній!), катетеризації пупкової вени
Жовтяниці змішаного генезу з домінуванням одного з компонентів: 1 Транзиторна жовтяниця новонароджених. 2 Неонатальна жовтяниця недоношених. 3 Сепсис. 4 Внутрішньоутробні інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, лістеріоз та ін.)	

Клініка

Майже в усіх дітей після народження спостерігається тимчасове підвищення рівня білірубину в сироватці крові, але лише у половини з них є візуальна жовтяниця. Переважно НЖ проявляється у перші 2–4 доби життя дитини, протікає сприятливо і розцінюється як фізіологічний стан, оскільки найчастіше вона зумовлена особливостями розвитку та метаболізму дитини в цей віковий період. Однак, з огляду на потенційну токсичність непрямого білірубину, слід проводити спостереження для своєчасного виявлення патологічної жовтяниці у дітей з групи ризику щодо розвитку значної гіпербілірубінемії.

Фізіологічні види жовтяниць у новонароджених. На першому тижні життя більшість дітей мають підвищений рівень ЗБС, порівняно із дорослими. Жовтяниця внаслідок незначного збільшення некон'югованого білірубину після народження є нормальною і, як правило, не потребує спостереження чи лікування. Незначна жовтяниця може зберігатися протягом першого тижня життя, але, як правило, зникає впродовж 10 днів у доношених та трьох тижнів життя — у передчасно народжених дітей без будь-якої виявленої причини.

Причинами **фізіологічної жовтяниці новонародженого** є більш висока концентрація еритроцитів у новонароджених; менша тривалість життя еритроцитів; більш повільний метаболізм, повільніша циркуляція й екскреція білірубину. Жовтяниця зазвичай з'являється на 2–4 добу після народження, зникає між 1 і 2 тижнями життя у доношених та на 3 тижні життя — у передчасно народжених дітей. Посилюється при недостатній кількості молока, яке споживає дитина, протягом перших днів життя до моменту становлення лактації.

Причинами **жовтяниці грудного вигодовування** є певні труднощі зі становленням грудного вигодовування, споживання недостатньої кількості рідини і поживних речовин, що призводить до значної втрати ваги у немовлят після народження. Такі діти мають підвищений ризик розвитку жовтяниці саме за рахунок збільшення ентерогепатичної циркуляції. Виникає упродовж першого тижня життя.

Жовтяниця грудного молока відрізняється від жовтяниці грудного вигодовування. Проблема може бути пов'язана з тим, що речовини, що містяться в грудному молоці, мають певний вплив на руйнування білірубину в печінці. Деякі фактори, присутні в грудному молоці, також можуть сприяти підвищенню ентерогепатичної циркуляції. Певну роль може відігравати недостатність β -глюкуронідази, спричиняючи порушення зв'язування білірубину з глюкуроновою кислотою, тим самим роблячи

його доступним для реабсорбції. Жовтяниця грудного молока може з'являтися у деяких здорових дітей, які знаходяться на винятково грудному вигодовуванні, на 5–7-й дня життя, досягає свого піку до 2-х і 3-х тижнів. Зменшення інтенсивності жовтяничного забарвлення проходить досить повільно — близько 10% дітей на винятково грудному вигодовуванні у віці 1 місяця життя мають жовтяничне забарвлення шкіри. У деяких випадках жовтяниця може залишатися до 12 тижня життя дитини. Жовтяниця не пов'язана з основним захворюванням і зазвичай є доброякісною. Фізіологічна жовтяниця новонароджених не потребує проведення медикаментозної терапії та припинення грудного вигодовування. Тактика лікаря при виявленні фізіологічної жовтяниці новонароджених передбачає виключення ймовірної патології у дітей при порушеннях загального стану.

Патологічні гіпербілірубінемії і патологічні жовтяниці новонароджених.

Будь-які відхилення від «нормального перебігу» фізіологічної жовтяниці (більш рання — до 24 годин життя) поява або більш пізні терміни (після 3–4 діб), «хвилеподібний» перебіг, блідість або зеленуватий відтінок шкірних покривів, погіршення загального стану на тлі прогресування жовтяниці, темний колір сечі або знебарвлений стілець, а також збільшення рівня ЗБС (більше 256 мкм/л у доношених і більше 171 мкм/л — у недоношених новонароджених), відносно збільшення (до 20%) прямої фракції білірубіну потребує виключення патологічної жовтяниці.

Відповідно до етіопатогенезу гіпербілірубінемії на першому етапі діагностики у новонароджених диференціюють чотири типи НЖ: гемолітичні, кон'югаційні, печінкові та механічні. Найчастіше у неонатологічній практиці зустрічаються кон'югаційні жовтяниці. У тяжкохворих дітей гіпербілірубінемія переважно пов'язана одночасно з декількома порушеннями. Максимальний ризик для здоров'я та життя дитини, що спричиняє розвиток БЕ, пов'язаний з агресивним гемолізом та стійкими порушеннями кон'югації.

Гемолітичні жовтяниці

Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) зумовлена імунологічним конфліктом при несумісності крові матері і плоду за резус-, АВ0-антигенами і рідше за іншими груповими факторами.

Спадковий мікросфероцитоз (анемія Мінковського-Шоффара) (МКБ-10 — D58.0 Спадковий сфероцитоз). Частота складає 2–3 випадки на 10000 населення в Європі. Тип успадкування: аутосомно-домінантний,

з неповною пенетрантністю. Генеалогічний анамнез позитивний у 75% випадків. В основі захворювання — дефект структури мембрани еритроцитів (відсутній мембранний білок — кальційзалежна АТФ-аза). Внаслідок цього дефекту підвищується проникність мембрани еритроцитів, що призводить до надмірного надходження в еритроцити іонів натрію і води. Еритроцити приймають сферичну форму, втрачають еластичність і деформуються при проходженні вузьких ділянок кровотоку. Потрапляючи в синуси селезінки, еритроцити втрачають частину мембрани, зменшуються у розмірах і руйнуються макрофагами. Для клінічної картини хвороби характерний поступовий початок і повільне прогресування анемії. Жовтяниця може з'являтися в неонатальному періоді або у більш пізньому віці. Поряд з жовтяницею відзначається помірне збільшення печінки і спленомегалія. Анемія розвивається пізніше. Природжений сфероцитоз у 50% випадків проявляється у новонароджених з гіпербілірубінемією, ретикулоцитозом, нормобластозом, сфероцитозом, негативним тестом Кумбса і спленомегалією.

Лабораторна діагностика:

- Біохімічний аналіз крові: виявляється гіпербілірубінемія з переважанням непрямого білірубину; рівень білірубину може сягати критичних значень.
- Загальні аналізи крові у матері і дитини з вивченням морфології еритроцитів (наявність мікросфероцитів, поліхромазія). Крива Прайс-Джонса дозволяє розрахувати щільність, індекс сферичності. Середній об'єм еритроцитів у загальному аналізі крові знижений, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах підвищена, індекс розподілу еритроцитів також підвищений. Мікроцитоз може бути відсутнім або бути незначним в неонатальному періоді. Зі зростанням анемії збільшується ретикулоцитоз, під час кризи відзначається нормобластоз. У 25% випадків спостерігаються спорадичні форми хвороби. У цих випадках в аналізах крові матері патологічних змін не виявляється.
- Визначення осмотичної резистентності еритроцитів: мінімальна знижена, максимальна може бути підвищеною (це свідчить про гетерогенність популяцій еритроцитів).
- Негативний тест Кумбса.
- Кістковий мозок: нормобласна гіперплазія, підвищений вміст заліза.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (МКБ-10 — D55.0) Анемія внаслідок недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Найбільш часто зустрічається у населення Китаю, Африки, Середземномор'я (Італія, Гре-

ція), а також Середньої Азії та Закавказзя, де частота становить 2–7,6% в популяції. Цим дефектом страждають загалом близько 300 млн. осіб на Землі.

Тип успадкування: неповний домінантний тип, зчеплений з X-хромосомою.

Патогенез хвороби пов'язаний з наявністю еритроцитів зі зниженою активністю ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, які характеризуються зниженою стійкістю до дії потенційних окислювачів. Факторами, що провокують гемоліз, у таких пацієнтів є вірусні інфекції, гіпоксія, ацидоз, ендogenous інтоксикації, медикаменти (нітрофурани, сульфаніламід, деякі антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби та ін.), а також окремі продукти рослинного походження (лощина, чорниця, бобові).

Клінічна картина у новонароджених характеризується появою жовтяниці на другу добу життя. Зазвичай виникає при середземноморському і кантонському типах хвороби. У дітей з'являються блідість шкірних покривів, жовтяниця (іноді розвивається ядерна жовтяниця) і темна сеча внаслідок гемоглобінурії. Часто зв'язок з прийомом лікарських препаратів відсутній. Анемія і гепатоспленомегалія для немовлят не характерні. Ці симптоми спостерігаються у більш старшому віці.

Лабораторна діагностика:

- Біохімічний аналіз крові: виявляється гіпербілірубінемія з переважанням непрямого білірубіну.
- Загальний аналіз крові: може спостерігатися фрагментація еритроцитів, помірний сфероцитоз, анізоцитоз, поїкілоцитоз, поліхромазія, ретикулоцитоз; рівень гемоглобіну спочатку близький до норми (гемоліз незначний), потім розвивається анемія.
- Загальний аналіз сечі: гемоглобінурія.
- Спеціальні методи обстеження: визначення глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах, спектрофотометричний аналіз і цитохімічне визначення ферментів еритроцитів. Два останніх методи дозволяють визначити і інші види ензимodefіцитних анемій.

Кон'югаційні жовтяниці

Синдром Криглера-Найяра (І-ІІ типу) (МКБ-10 — E80.5 Синдром Криглера-Найяра). І тип. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний. Розвиток захворювання обумовлений відсутністю ферменту глюкуронілтрансферази в печінці внаслідок мутації гена UGT1A1. Захворювання має злостий характер перебігу. Жовтяниця з'являється в перші години життя, відзначається швидко і неухильне зростання рівня білірубіну (до 500–700 мкм/л і вище), який зберігається на все життя. Характерним

є розвиток ядерної жовтяниці. Стілець ахолічний, відзначаються дефекти зубної емалі. Відсутній ефект від призначення фенobarбіталу. Фототерапія і штучне переливання крові забезпечують лише короточасне зниження рівня білірубину. Діти зазвичай гинуть на першому році життя від ядерної жовтяниці.

II тип. Тип успадкування — аутосомно-домінантний. Дефект кон'югації білірубину відзначають зазвичай в одного з батьків. В основі захворювання полягає різке зниження (до 5–10% від норми) глюкуронілтрансферазної активності печінки як наслідок мутації гена UGT1A1. У клінічній картині НЖ не є дуже важкою, має доброякісний характер. Рівень білірубину звичайно не перевищує 350–380 мкм/л, ядерна жовтяниця розвивається дуже рідко і тільки в неонатальному періоді. Стілець і сеча світлі в перші доби життя, через кілька днів набувають нормального забарвлення. У жовчі виявляється білірубін-моноглюкуронід (пригнічення кон'югації на 2-му етапі кон'югації). При призначенні фенobarбіталу інтенсивність жовтяниці зменшується, але після відміни препарату знову зростає.

Діагностика. Збір анамнезу, виключення інших жовтяниць з переважанням фракції непрямого білірубину в сироватці крові, визначення активності глюкуронілтрансферази.

Синдром Жильбера (МКБ-10 — E80.4 Синдром Жильбера). Частота виникнення: від 2 до 6% в популяції; хлопчики хворіють у 2–4 рази частіше, ніж дівчата. Тип успадкування — аутосомно-домінантний з різним ступенем пенетрантності. Часто поєднується з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У цьому випадку спостерігається більш тяжкий і тривалий перебіг жовтяниці, білірубін може досягати критичних значень. Розвиток захворювання обумовлений дефектом синусоїдальної мембрани гепатоцитів з порушенням внутрішньоклітинного транспорту білірубину і зниженням активності процесів кон'югації до 50% від норми (знижена активність глюкуронілтрансферази) внаслідок дефекту гена, що кодує цей фермент. У періоді новонародженості жовтяниця пербігає як фізіологічна і не викликає тривоги у лікарів. Типовою ознакою цього захворювання є відсутність анемії, спленомегалії, ретикулоцитозу та інших ознак цитолізу. Підвищення рівня непрямого білірубину в сироватці крові незначне, випадків ядерної жовтяниці не описано. У 30% пацієнтів клінічна картина відсутня. Захворювання діагностується зазвичай у шкільному або юнацькому віці.

Діагностика. В неонатальному періоді діагностика складна. Діагноз ставиться, як правило, за наявності затяжної жовтяниці з переважанням непрямого білірубину, з проведенням аналізу родоводу, виключен-

ням інших видів жовтяниць, зниження рівня білірубіну при призначенні фенобарбіталу. Вирішальне значення має генодіагностика.

Синдром Дубіна-Джонсона і Ротора (МКБ-10 — E80.6 Інші порушення обміну білірубіну). Тип успадкування — аутосомно-рецесивний. В основі захворювання — дефіцит каналікулярної секреції білірубіну з гепатоциту внаслідок мутації гена, який відповідає за синтез білка, що забезпечує каналцевий транспорт прямого білірубіну з печінки. У періоді новонародженості діагностується рідко. Синдром характеризуються помірною жовтяницею і незначним збільшенням печінки. Клінічно синдром Ротора протікає значно важче порівняно із синдромом Дубіна-Джонсона.

Лабораторна діагностика:

Біохімічний аналіз крові: виявляється гіпербілірубінемія з переважанням прямого білірубіну.

Загальний аналіз сечі: підвищений рівень 1-го типу копропорфіринів.

Не контрастується жовчний міхур (нехарактерно для синдрому Ротора).

Біопсія печінки: при синдромі Дубіна-Джонсона знаходять коричнево-чорні включення, гранули, що нагадують меланін — ліпофусцин (нехарактерно для синдрому Ротора).

Бромсульфалеїнова проба (підвищений рівень бромсульфалеїну в крові і сечі).

Синдром Люцея-Дріскола. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний, синдром обумовлений значним транзиторним неонатальним дефектом активності глюкуронілтрансферази. Сироватка крові матерів таких дітей містить інгібітор активності глюкуронілтрансферази (ймовірно, це один з гормонів вагітності). Жовтяниця у новонародженого розвивається у перші дні життя. Гіпербілірубінемія може бути значною, призвести до розвитку ядерної жовтяниці. При своєчасному лікуванні прогноз сприятливий.

Діагностика. Діагноз ставиться шляхом послідовного виключення інших жовтяниць з переважанням непрямого білірубіну і сімейного анамнезу. Визначають активність глюкуронілтрансферази. Підвищений рівень загального і непрямого білірубіну при низькому рівні або відсутності прямого білірубіну. Консервативна і оперативна терапія ефективні, але можуть бути рецидиви хвороби.

Ведення новонароджених з НЖ

Основні принципи ведення НЖ включають профілактику, виявлення й обстеження дітей з ризиком розвитку гіпербілірубінемії та застосування фототерапії або, якщо є показання, проведення операції обмінного переливання крові (ОПК).

Ведення дітей з гіпербілірубінемією передбачає інтерпретацію рівнів ЗБС або ТкБ на номограмі з урахуванням гестаційного віку та ваги тіла дитини при народженні, віку при виявленні жовтяниці.

Клініко-лабораторне спостереження за новонародженим при виявленні клінічних ознак жовтяниці [NICE2010, 2016]

- При виявленні у новонародженого візуальних ознак жовтяниці чи підозрі на жовтяницю слід визначити і зафіксувати рівень ЗБС крові впродовж 6 годин.
- У дитини з підозрою на жовтяницю не можна покладатися лише на візуальний огляд для оцінки рівня білірубіну.
- Проводити інтерпретацію ЗБС крові з урахуванням гестаційного віку та годин життя новонародженого та розробляти тактику відповідно до граничних норм білірубіну.
- Завжди визначати рівень ЗБС крові в терміновому порядку (протягом 2 годин) у всіх немовлят, які мають підозру або клінічні ознаки жовтяниці у перші 24 години життя та/або тих, які мають гестаційний вік менше 35 тижнів.
- Провести додаткове комплексне клініко-лабораторне обстеження (протягом 6 годин) для дітей з підозрою або явною жовтяницею, яка з'явилася в перші 24 годин життя, для виключення патологічних причин жовтяниці.
- Визначення ЗБС крові слід використовувати завжди у випадках, якщо рівень білірубіну в сироватці крові на рівні або вище відповідних порогових значень лікування для цього гестаційного віку, а також при всіх наступних його вимірюваннях.
- При збереженні підвищеного рівня ЗБС крові контролювати його рівень кожні 4–6 годин.
- Для немовлят віком більше 12 годин, у яких рівень ЗБС крові знаходиться на 1–50 мкмоль/л нижче порогу фототерапії, слід повторити визначення ЗБС крові протягом 6–24 годин за клінічними показами.
- У дітей, народжених при терміні гестації 35 тижнів або більше, постнатальним віком більше 24 годин, для вимірювання рівня білірубіну можна використовувати ТкБ.

- Якщо ТкБ є недоступною, можна використовувати шкалу Крамера для орієнтовного визначення рівня білірубіну. Якщо за шкалою Крамера жовтяниця опускається нижче пупкової лінії, що вказує на можливість рівня ЗБС крові > 250 мкмоль/л, слід визначити рівень ЗБС крові лабораторно.
- Якщо при ТКБ виявлено рівень білірубіну вище за 250 мкмоль/л, слід провести вимірювання рівня ЗБС крові.
- Не рекомендується використовувати іктерометр для вимірювання рівня білірубіну у новонароджених.
- Не слід вимірювати рівень білірубіну в новонароджених, які не мають клінічних проявів жовтяниці.
- Забезпечити динамічне клінічне спостереження за новонародженим (локалізація та розповсюдження жовтяниці, адекватність грудного вигодовування, реакція дитини на огляд, активність рефлексів, стан тургору шкіри та вологість слизових оболонок, розміри печінки та селезінки, кількість сечовипускань, колір сечі та випорожнень).
- Консультувати батьків/опікунів з питань діагностики, лікування та потенційних наслідків жовтяниці у новонародженого.
- Заохочувати матерів до виключно грудного вигодовування, частого прикладання дитини до грудей, зокрема будити дитину для годування, якщо потрібно.
- Забезпечити підтримку лактації/годування матерів-годувальниць, чия дитина має ризик розвитку жовтяниці.

Клінічна оцінка новонародженого

Слід пам'ятати, що жовтяниця може бути ознакою тяжкої хвороби у дитини. Для виявлення факторів ризику важкої гіпербілірубінемії рекомендовано зібрати анамнез з уточненням наступних питань: група та резус-приналежність матері й дитини; жовтяниця в попередньої дитини, яка потребувала фототерапії або іншого лікування; обтяжена спадковість (випадки гемолізу в родині, зокрема недостатність Гл6ФД). Оцінити наявність наступних факторів ризику та клінічних проявів: передчасні пологи; поява жовтяниці в перші 24 години життя; погодинний приріст рівня ЗБС крові $\geq 8,5$ мкмоль/л; асфіксія при народженні, ацидоз, сепсис, наявність ознак захворювання (летаргія або збудливість; проблеми з вигодовуванням; гіпертермія або температурна нестабільність; блювота, значна втрата ваги тощо); темна сеча та/або знебарвлений стілець; посилення жовтяниці після початкового покращення стану; ознаки жовтяниці, що не мають тенденції до зменшення більше 2 тижнів у доношеної та 3 тижнів у передчасно народженої дитини; намір матері зберегти виключно грудне вигодо-

вування дитини. При виявленні факторів ризику слід забезпечити додаткове обстеження новонародженого для уточнення причини НЖ. Поява жовтяниці в перші 24 години життя передбачає необхідність ургентного обстеження дитини та початок лікування.

Огляд новонародженого з ризиком розвитку жовтяниці під час перебування у медичній установі слід проводити при кожній нагоді (але не рідше ніж кожні 8 годин), особливо в перші 72 години життя. Забезпечити для новонароджених, які мають фактори ризику розвитку значної гіпербілірубінемії, додатковий ретельний огляд медичним персоналом протягом перших 48 годин життя. Для виявлення клінічних ознак жовтяниці дитина повинна бути повністю роздягнена, при достатньому (оптимально денному) освітленні та забезпеченні теплового захисту. Оцінювати колір шкіри слід після легкого натискування на шкіру дитини до рівня підшкірної основи, оцінювати колір склер і слизових оболонок дитини. Пам'ятати, що жовтяниця спочатку з'являється на обличчі, з подальшим поширенням у напрямку кінцівок дитини, віддзеркалюючи зростання рівня білірубину у сироватці крові (цефалокаудальна прогресія).

При оцінці клінічного стану новонародженого слід звертати увагу на наступне: адекватність реакції дитини на огляд та активність рефлексів; тургор шкіри та вологість слизових оболонок, розміри печінки та селезінки, частоту сечовипускань та характер сечі, а також характер грудного вигодовування (не рідше 8 разів на добу). Слід пам'ятати, що некон'югований білірубін здатен проникати через ГЕБ і має нейротоксичні властивості, що може призвести до коротко- та довготривалих порушень ЦНС. Чітка кореляція між рівнем ЗБС крові та тяжкістю БЕ може бути відсутньою. Саме тому при динамічному спостереженні за новонародженим з ознаками НЖ важливо слідкувати за появою симптомів, що свідчать про гостре ураження ЦНС з розвитком БЕ, до яких відносяться: загальмованість, сонливість, кволість та пригнічення смоктального рефлексу на ранніх стадіях; підвищену дратівливість, м'язову гіпертонію, крик високої тональності, підвищення температури — у пізньому періоді. Для незворотної стадії БЕ характерними є: опістотонус, судоми, апное, монотонний пронизливий крик, глибокий ступор або кома.

Слід забезпечити динамічне клінічне спостереження за новонародженим (локалізація та розповсюдження жовтяниці, реакція дитини на огляд, активність рефлексів, стан тургору шкіри та вологість слизових оболонок, розміри печінки та селезінки, кількість сечовиділень, колір сечі та випорожнень), адекватність грудного вигодовування, ступінь гідратації тощо. Рекомендоване консультувати батьків щодо аспектів НЖ, її діагностики, лікування та

потенційних наслідків. Необхідно заохочувати матерів щодо винятково грудного вигодовування дитини, частого прикладання до грудей.

Лабораторна діагностика. При виявленні візуальних ознак жовтяниці слід провести лабораторне обстеження (за необхідності використати додаткові методи), а також забезпечити динамічне спостереження новонародженого.

Необхідно дотримуватись наступних умов при проведенні забору та транспортуванні крові для отримання більш надійних результатів:

Рівні ЗБС крові у венозній та капілярній крові є однаковими.

Збір крові проводиться в гепаринизований темний (світлонепроникний) капіляр/пробірку.

У разі відсутності готового капіляру/пробірки слід завернути звичайний капіляр/пробірку в темний папір.

Не перегрівати зразок крові.

Слід провести лабораторне дослідження в найкоротший термін.

Слід передбачити проведення з того ж самого зразка ЗАК.

Тактика вимірювання рівня ЗБС крові [NICE2016]

У дітей, які не мають клінічних проблем, народжені в терміні гестації 38 тижнів і більше та вік після народження більше 24 годин, при показнику ЗБС крові, рівень якого є нижчим за порогове значення, при якому рекомендована фототерапія (але менше ніж на 50 мкмоль/л), слід повторити рівень білірубину.

Вимірювання проводиться також у новонароджених, які мають фактори ризику розвитку небезпечної жовтяниці (випадок неонатальної жовтяниці у попередньої дитини, яка потребувала фототерапії; мати має намір годувати виключно грудьми тощо) — протягом 18 годин та 24 годин — у дітей, які не мають факторів ризику.

У дітей, які є клінічно здоровими, народжені у термін гестації більше 38 тижнів і мають вік після народження більше 24 годин, якщо рівень білірубину знаходиться значно нижче рекомендованого порогу для фототерапії (більше ніж на 50 мкмоль/л), немає необхідності повторювати рутинне вимірювання білірубину.

Диференціальна діагностика

та тактика ведення неонатальної жовтяниці

Підходи до диференційної діагностики НЖ базуються на терміні появи перших клінічних ознак та класифікаційній характеристиці з урахуванням основних положень етіології та патогенезу.

Жовтяниця, що з'являється у перші 24 години життя після народження або з високим піком концентрації білірубіну. Ранній початок жовтяниці (клінічно виявляється до 24 годин) є фактором ризику тяжкої гіпербілірубінемії, що потребує термінового обстеження та лікування. Діти, у яких розвивається жовтяниця впродовж перших 24 годин життя, зокрема внаслідок гемолізу, мають високий ризик розвитку гострої та хронічної БЕ. Частота жовтяниці вище в перші 24 години життя у немовлят, народжених у терміні 35–36 тижнів гестації.

Незалежно від основної причини у новонароджених, які мають клінічні прояви жовтяниці, у будь-який час наступні фактори ризику підвищують рівень вільного білірубіну у крові (білірубін, не зв'язаний з альбуміном) і тому можуть збільшити ризик розвитку БЕ: ацидоз або гіпоксія; гіпотермія; гіпоальбумінемія; інфекції; деякі медикаменти, що використовуються у матері або дитини (табл. 2).

Менш поширені причини жовтяниці можуть також з'явитися рано, але бути епізодичними, пов'язаними з інфекцією або дефіцитом ГлбФД. Інші хвороби, такі як пілоростеноз, набагато частіше спричиняють пізню жовтяницю.

Тактика ведення дітей при виявленні жовтяниці у перші 24 години після народження передбачає наступні заходи:

Визначити і зафіксувати рівень ЗБС крові протягом 2 годин за наявності жовтяниці, яка є явною або підозрюваною.

Розпочати фототерапію, поки очікуються результати виміру білірубіну в сироватці крові.

Провести термінове клініко-лабораторне обстеження новонародженого (протягом 6 годин) для ідентифікації явної чи підозрюваної жовтяниці з метою виключення патологічних причин.

Вирішити питання доцільності переводу дитини до закладу III рівня.

Жовтяниця, яка з'являється вперше після 24 годин життя і швидко зникає. Жовтяниця, клінічні прояви якої з'являються пізніше 24 години життя після народження, у більшості новонароджених спричинені незначним підвищенням рівня некон'югованого білірубіну, що є фізіологічним (табл. 3).

Жовтяниця, що з'являється у перші 24 години життя після народження або з високим піком концентрації білірубину

Патогенез	Причини
Більш поширені причини	
Гемоліз	• Крововиливи — Ушкодження/Пологова травма • Кровотечі, наприклад, церебральні, бронхо-легеневі, абдомінальні • Ізоімунізація: — ABO (низький ризик) or RhD (високий ризик) алоімунізація
Порушення кон'югації білірубину у печінці	• Синдром Жильбера (Синдром дефіциту глюкоронілтрансфери) • Вроджений гіпотиреоз
Зниження екскреції білірубину	• Аномальні жовчні протоки, наприклад внутрішньопечінкова атрезія жовчних шляхів або позапечінковий біліарний стеноз або атрезія • Кістозний фіброз
Менш поширені причини	
Гемоліз	• Дефекти ферментів еритроцитів (RBC): — Дефіцит G6PD — Дефіцит піруваткінази • Спадкові порушення мембран еритроцитів: — Сфероцитоз — Еліптоцитоз • Гемоглобінопатії — Альфа-таласемія • Інфекції
Зниження кон'югації білірубину в печінці	• Інші порушення, викликані дефіцитом глюкуронілтрансфери — Синдром Криглера-Наджара — Транзиторна сімейна гіпербілірубінемія новонароджених / синдром Люсі-Дрискола (може бути важким) • Вроджений гіпопітуїтаризм
Пошкодження печінкової клітини (може спричинити зниження процесів кон'югації та/або екскреції білірубину)	• Внутрішньоутробні інфекції: • ЦМВ (CMV), герпетична інфекція (<i>Herpes simplex virus</i>) • Токсоплазмоз, Rubella, Сифіліс, <i>Varicella Zoster</i>, Parvovirus B19, що викликає гепатит • Вродженні порушення метаболізму (дефекти циклу сечовини, галактоземія, жирнокислотні оксидативні дефекти)
Зниження екскреції білірубину	• Стани, що викликають патологію жовчовивідних протоків, наприклад Синдром Алажиля, кіста холедоха • Підвищений рівень ентерогепатичної циркуляції білірубину: — обструкція кишечника, пілоростеноз — меконіальний ілеус, муковісцидоз

**Жовтяниця, яка з'являється
вперше після 24 годин життя і швидко зникає**

Причина	Пояснення
Загальна характеристика	• Фізіологічна жовтяниця є тимчасовою, неважкою, некон'югованою гіпербілірубінемією. • Більш поширена у новонароджених. • Найчастіше доброякісна
Причини	• Підвищений рівень білірубіну виникає внаслідок збільшення об'єму та зменшення тривалості життя еритроцитів та незрілості печінки зі зниженою ферментативною активністю. Дозрівання метаболізму жовчі після народження. • Більш поширені на грудному вигодовуванні дитини при недостатньому споживанні молока. • Якщо дитина є хворою, має фактори ризику, обумовлені основним захворюванням або має ЗБС вище лінії, що потребує лікування, розглядають патологічні причини жовтяниці. • Див. Додаток А Номограма: Ведення жовтяниці при терміні гестації більше 38 тиж.
Характеристика	• Зазвичай з'являється на другий день життя і пік настає на 3–5 добу. • Пік у доношених дітей — на 3-ю добу, на 5–6 добу — передчасно народжених дітей. • Зазвичай проходить впродовж 7–10 діб життя у доношених новонароджених та протягом 3 тижнів — у передчасно народжених дітей

Тактика ведення дітей при виявленні жовтяниці, яка з'являється вперше після 24 годин життя:

Жовтяниця, яка з'являється вперше після 24 годин життя, як правило, не потребує додаткового спостереження чи лікування, але може вимагати проведення фототерапії.

Слід заспокоїти батьків і спостерігати за станом дитини.

Незначна жовтяниця може зберігатися протягом першого тижня життя, але, як правило, зникає впродовж 10-ти діб у доношених та 3-х тижнів життя у передчасно народжених дітей без будь-якої виявленої причини.

Доцільно провести додаткове обстеження хворої дитини у випадку появи жовтяниці.

Будь-яка жовтяниця, яка має патологічну причину, потребує лікування.

Пролонгована (затяжна) жовтяниця. Пролонгована жовтяниця з'являється або зберігається після 14-го дня у доношених новонароджених та до 21-го дня — у передчасно народжених. Діагностується у 15–40% випадків у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, до 2-х тижнів життя та у 9% випадків — у дітей до 4-х тижнів життя. Затяжна жовтяниця, як правило, не є шкідливою, але може свідчити про більш серйозні захворювання, наприклад біліарну атрезію (табл. 4).

Таблиця 4

Пролонгована (затяжна) жовтяниця

Патогенез	Причини, які часто зустрічаються	Менш поширені причини
Некон'югована гіпербілірубінемія	- Недостатнє харчування та гіпогідратація дитини є більш поширеною причиною при виключно грудному вигодовуванні - Через недостатню кількість грудного молока - Жовтяниця грудного молока - Зазвичай розвивається у віці між 4 та 7 днями з піком у віці від 2 до 3 тижнів і зникає до 3 місяців життя [Kenner C., 2016] - Внаслідок зміни флори кишечника	- Інфекції - Дефіцит G6PD - Сфероцитоз - Пілоростеноз. Синдром Криглера-Найяра - Спадкові розлади, наприклад синдром Жильбера
Кон'югована гіпербілірубінемія		- Біліарна атрезія. Ідіопатичний неонатальний холестаз - Спадкові розлади, напр., синдром Алажиля - Вроджений гіпопітуїтаризм
Некон'югована та /або кон'югована гіпербілірубінемія	- Вроджений гіпотиреоз. Гемоліз - RhD-конфлікт або інші гемолітичні хвороби. Зазвичай спочатку підвищується некон'югований, а потім кон'югований рівень білірубину - Дефіцит G6PD - Може бути короткочасною або більш затяжною	- Інфекції - Порушення метаболізму - Вроджений гіпопітуїтаризм - Парентеральне харчування - Вроджені порушення метаболізму

Методи лікування неонатальної гіпербілірубінемії:

- фототерапія.
- Операція обмінного переливання крові.
- Введення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ).
- Забезпечення адекватної гідратації (вигодовування).
- Лікування основного захворювання, яке може викликати клінічні прояви жовтяниці, зокрема методи хірургічного втручання.

Профілактика**Аntenатальний, пологовий та післяпологовий етапи:**

- На антенатальному етапі усім вагітним жінкам слід визначити групу та резус-приналежність крові, а також виявити наявність антитіл.
- Якщо у матері 0 (I) група крові або Rh-негативна принадлежність крові, або комбінація цих параметрів та протягом вагітності в неї визначались антитіла: після народження у дитини слід взяти кров з пуповини для визначення групи крові та її резус-приналежності, прямої проби Кумбса, рівня ЗБС крові, загального аналізу крові з визначенням рівнів Hb та Ht.
- Якщо у матері 0 (I) група крові або Rh-негативна принадлежність крові, або комбінація цих параметрів, але протягом вагітності в неї не визначались антитіла: після народження дитини слід взяти кров з пуповини для визначення групи крові та її резус-належності. Якщо в дитини група крові А чи В або вона має Rh-негативну принадлежність, додатково зробити з пуповинної крові пряму пробу Кумбса, визначити рівень ЗБС крові, загальний аналіз крові з визначенням рівнів Hb та Ht.
- Якщо у матері невідома група та Rh-приналежність крові: визначити групу та Rh-приналежність крові матері; у дитини взяти кров з пуповини для визначення її групи та Rh-приналежності, прямої проби Кумбса та рівня ЗБС крові.

Підтримка грудного вигодовування:

- Допоможіть матері якомога скоріше розпочати грудне вигодовування дитини (протягом 2 годин після народження) та підтримайте її.
- Заохочуйте матір годувати дитину грудьми принаймні 8–12 разів на добу без нічної перерви — це дозволяє знизити ризик розвитку дефіциту калорій та/або дегідратації дитини і, отже, розвиток значної гіпербілірубінемії.

- Поясніть, що більш часте годування дитини молозивом в перші дні життя забезпечує часті випорожнення і запобігає реабсорбції білірубину з кишечника у кров'яне русло.
- При неможливості забезпечення адекватного грудного вигодовування слід догодовувати дитину зцідженим грудним молоком/адаптованою сумішшю.
- У разі, якщо кількість отриманого грудного молока не може забезпечити необхідний добовий об'єм рідини, рекомендовано внутрішньовенне призначення рідини.
- Водночас оральне призначення новонародженим з жовтяницею води або глюкози не запобігає розвитку гіпербілірубінемії та не зменшує рівня білірубину сироватки, тому така методика не рекомендується.

Прогноз НЖ сприятливий за умови, якщо дитина отримує лікування відповідно до прийнятих керівних принципів.

Пошкодження головного мозку внаслідок НЖ залишається реальним ризиком, і очевидне збільшення числа випадків жовтяниці в останні роки може бути пов'язано з неправильним уявленням, що жовтяниця у здорової доношеної дитини є безпечною та її клінічними ознаками можна знехтувати.

Лекція створена за матеріалами національного посібника з неонатології, національної настанови та уніфікованого клінічного протоколу «Неонатальні жовтяниці», розроблених робочою групою провідних неонатологів України.

Список використаних джерел

1. agamanolis D. Neuropathy: An illustrated interactive course for medical students and residents. [Internet] 2014 [cited 2017 May 26]. Available from: <http://neuropathology-web.org/chapter3/chapter3eBilirubinencephalopathy.html>
2. American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011;128(4):763–5.
3. Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. New Zealand Medical Journal. 2016;129(1429):14–21.
4. Bhandari V. Neonatal Jaundice. [Internet] 2017 [cited 2017 May 2]; Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>
5. Bhattacharyya N. Auditory brainstem response audiometry. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/>
6. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, et al. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. Journal of Pediatrics. 2013;162:477–82.

7. Erlichman J, Loomes K. Causes of cholestasis in neonates and young infants. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
8. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1625–38.
9. Harsha L, Priya J, Khushali KS, Reshmi B. Systemic approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015;8(8):1087–92. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/974786-overview>
10. Jaundice in newborn babies under 28 days (2010, 2014, 2016) Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>
11. Kenner C, Lott J. Neonatal Nursing Care Handbook: An evidence-based approach to conditions and procedures. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2016.
12. Maisels J. What's in a Name? Physiologic and Pathologic Jaundice: The Conundrum of Defining Normal Bilirubin Levels in the Newborn. *Pediatrics*. 2006;118(2):805–7.
13. Maisels M. J. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *Canadian Medical Association Journal*. 2015;187(5):335–43.
14. Maisels M. J., Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2015;134(2): e340.
15. Maisels MJ, Coffey MP, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in newborns < 35 weeks' gestation. *Journal of Perinatology*. 2015;35:739–44.
16. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric Research*. 2016;79(3):378–86.
17. Mesić I, Milas V, Međimurec M, Rimar Ž. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Collegium Antropologicum*. 2014;38(1):173–8.
18. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, et al. Guidelines for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition and management *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2004;39(2):115–28.
19. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 6-Neonatal and Paediatrics. 2016 [cited 2017 May 5]. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal jaundice. CG98. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
21. National Library of Medicine Newborn Jaundice Update Date 11/19/2015.
22. Neonatal jaundice. December 2017. Amended April 2018. MN17.7-V7-R22 Neonatal jaundice: prevention, assessment and management Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program.
23. Neonatal jaundice. December 2017. MN17.7-V7-R22 Amended April 2018 MN17.7-V6-R17 Queensland Clinical Guidelines Health professionals in Queensland public and private maternity and neonatal services. Available from: www.health.qld.gov.au/qcg
24. Olusanya, B. O., Teeple, S., & Kassebaum, N. J. (2018). The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: Findings From the GBD2016 Study. *Pediatrics*, e20171471.
25. Petersen C., Davenport M. Aetiology of Biliary Atresia: What is actually known? *Orphanet J. Rare Dis*. 2013;8:128.

26. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Archives of Disease in Childhood (Fetal and Neonatal Edition)*. 2011;96:461–6.
27. Ramachandran A. Neonatal hyperbilirubinaemia. *Paediatrics and Child Health*. 2015;26(4):162–8.
28. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The management of women with red cell antibodies during pregnancy. [Internet] 2014 [cited 2017 May 3]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg65/>
29. Smith R, Gooi A. Hearing impairment in children: Etiology. [Internet] 2017 [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/>
30. Thor W.R. Hansen et al. Neonatal Jaundice. *Medscape*. Updated: Mar 04, 2016.
31. Turnbull V, Petty J. Early onset jaundice in the newborn: Understanding the ongoing care of mother and baby. *British Journal of Midwifery*. 2012;20(9):615–22.
32. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health*. 2016;45(5):558–68. Available from: www.health.qld.gov.au/qcg
33. Usman, F., Diala, U. M., Shapiro, S. M., Le Pichon, J. B., & Slusher, T.M. Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*. 2018;8:33–44.
34. Wells C. Strategies for neonatal hyperbilirubinaemia: A literature review. *The American Journal of Maternal and Child Nursing*. 2013;38(6):377–82.

ОРФАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Л. Г. Кирилова

Визначення

Проблема рідкісних або так званих **орфанних захворювань** є однією з найбільш актуальних у дитячій неврології. Термін «орфанні хвороби» був введений у 1983 р. та охоплює рідкісні захворювання, частота яких не перевищує п'яти випадків на 10 тис. осіб. У США орфанными визнають захворювання, на яке хворіє одна людина з 1500, в Японії — одна з 2500, у Росії — 10 з 100000.

15 квітня 2014 р. ухвалено Закон України № 1213-VII «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» згідно з яким рідкісне (орфанне) захворювання визначається як захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1:2000.

За даними Європейського комітету експертів з рідкісних захворювань EUCERD, кількість нозологій цих хвороб досягає 8 тисяч. Встановлено, що 80% рідкісних захворювань обумовлені генетичними причинами. До таких захворювань належать спадкові порушення обміну речовин, рідкісні форми онкологічних та онкогематологічних захворювань, рідкісні інфекційні ураження, аутоімунні процеси тощо.

Особливо актуальною проблема рідкісних хвороб є для педіатрії та клінічної генетики дитячого віку, оскільки за даними Європейського альянсу організацій хворих рідкісними захворюваннями EURORDIS 75% рідкісних захворювань проявляються у ранньому дитячому віці, в 65% випадків мають важкий інвалідизуючий перебіг, а в 50% — несприятливий прогноз для життя. Крім того, в 35% випадків вони служать причиною смерті дітей на першому році життя. Майже 50% хворих дітей з рідкісними спадковими хворобами страждає затримкою нервово-психічного розвитку, порушеннями психомоторної активності або супроводжується сенсорної недостатністю.

Кількість рідкісних хвороб постійно збільшується — у світі щотижня описується 5 нових патологічних станів. Це пов'язано як з поліпшенням діагностики, так і з погіршенням екології на планеті, спричиненим життєдіяльністю людини.

Особливістю орфанних захворювань є те, що вони нерідко протікають під маскою уражень нервової системи перинатального генезу. Особливо часто перебігають з ознаками ураження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Але через те, що вони рідко зустрічаються у популяції, до постановки діагнозу пацієнти відвідують не одного спеціаліста, а у 40% випадків рідкісне захворювання неправильно діагностують як мінімум один раз. У зв'язку з цим для пацієнтів з рідкісними захворюваннями, середня тривалість часу від початку розвитку симптоматики до встановлення точного діагнозу становить близько 4,8 року. Встановлення помилкового діагнозу або відсутність точного діагнозу погіршує якість життя тисячам пацієнтам з раритетними захворюваннями. Рідкісні захворювання зазвичай важко діагностуються та потребують специфічних лабораторних (молекулярно-генетичних, біохімічних) та інструментальних методів обстеження.

Зараз в Україні обов'язково усім новонародженим у перші дні життя проводять скринінг на такі орфанні хвороби — фенілкетонурію, муковісцидоз, адреногенітальний синдром. Це дозволяє одразу встановити чи спростувати патологію та розпочати лікування у разі позитивного тесту. Але це лише мінімум можливих скринінгів. Наприклад, у США в деяких штатах виявляють за розробленими програмами 68 захворювань. Багато країн проводять скринінг новонароджених із включенням від 29 до 50 вроджених порушень метаболізму, яку переважно є орфанными захворюваннями.

У світі найбільш поширеними орфанными захворюваннями з ураженням нервової системи є:

- нейрофіброматоз 1-го типу (25/100 тис.);
- хвороба Шарко-Марі 1 типу (24/100 тис.);
- хвороба Рендю-Ослера (21/100 тис.);
- мітохондріальні захворювання, зокрема синдром MELAS (16/100 тис.);
- синдром Х-ламкої хромосоми (14/100 тис.);
- синдром Прадера-Віллі (10/100 тис.);
- туберозний склероз (8,8/100 тис.);
- синдром Ретта (8,8/100 тис.);
- синдром Ангельмана (8,8/100 тис.).

За висловом відомого вітчизняного невролога проф. С.К Євтушенко: «...багато захворювань залишаються тривалий час невідомими, доки їх не побачить досвідчений клініцист. Ми бачимо те, чого навчив нас вчитель. У зв'язку з цим існує необхідність в обміні накопиченим досвідом діагностики і лікування раритетних неврологічних синдромів та захворювань і, можливо, ще не описаних у світовій практиці станів». За останні роки сталися помітні успіхи у вивченні рідкісних захворювань, серед яких особливу увагу світова наука приділяє **мітохондріальним захворюванням**.

Епідеміологія

Захворювання, що належать до групи мітохондріальних, сьогодні вважаються одними з найбільш розповсюджених видів порушень метаболізму у дітей. Загальна розповсюдженість маніфестних форм мітохондріальних захворювань у популяції оцінюється приблизно як 1:5000–1:10000, за даними закордонних дослідників. Водночас носійство мутацій мітохондріальної ДНК є значно більш розповсюдженим явищем і становить близько 1:200.

Класифікація

До захворювань мітохондріального спектру (the spectrum of mitochondrial disease) належать:

- 1) захворювання, що викликаються мутаціями мітохондріальних генів (MELAS, MERRE, NARP, синдром Кернса-Сейра, невропатія Лебера);
- 2) захворювання, при яких порушення функцій мітохондрій викликане мутаціями ядерних генів (синдроми Лея та Альперса, атаксія Фрідрайха, хвороба Люфта, глутарова ацидурия 2-го типу, дефекти циклу Кребса);
- 3) захворювання, при яких спостерігаються вторинні порушення мітохондріальних функцій (діабет 2-го типу, хвороба Паркінсона, Гентінгтона та Альцгеймера, деякі аутоімунні захворювання, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта та ін.).

Етіологія та патогенез

Мітохондріальні захворювання можуть спричинятися мутаціями як ядерного, так і мітохондріального геному. Генетичні особливості мітохондрій визначають наступні характерні особливості мітохондріальних хвороб:

- мітохондріальна ДНК передається виключно з цитоплазмою яйцеклітин, тому мутантні гени мітохондрій успадковуються лише по материнській лінії;

- мітохондріальні гени, що несуть патологічну мутацію, зазвичай є лише в певній частині геному мітохондрій. Така гетерогенність мітохондріального геному має назву інтрацелюлярної гетероплазмії (наявність в клітині суміші інтактної та мутантної мтДНК). Так, жінка, яка має гетероплазмію за точковою мутацією мтДНК, може передавати різну кількість мутантних мітохондрій нащадкам, що призводить до значної варіабельності клінічної картини серед дітей в одній родині;
- мтДНК являє собою безперервну послідовність генів, що не містить нітронів, захисних гістонів та системи репарації. Швидкість її мутації у 10–20 разів вище, ніж у ядерної ДНК, що пояснює високу частоту спорадичних форм захворювань;
- прояв клінічного фенотипу залежить від процентного вмісту мутантної мтДНК у тій чи іншій тканині, кількість її повинна перевищити критичний пороговий рівень, щоб почали проявлятися порушення функціонування дихального ланцюгу мітохондрій. Критичний пороговий рівень може становити від 50% до 95% мутантної мтДНК для різних тканин.

Найбільш часто при мітохондріальних захворюваннях уражуються енергозалежні тканини організму. До таких тканин належать головний мозок, скелетні м'язи, міокард, нирки.

Клініка

Мітохондріальне захворювання варто запідозрити у тих випадках, коли поширене неврологічне захворювання (ДЦП, епілепсія, аутизм) у конкретної дитини має незвичний або атиповий перебіг, причому в патологічний процес залучено три чи більше органів або систем. Мітохондріальні захворювання також можуть бути запідозрені у пацієнтів з поєднанням таких клінічних проявів:

- гіпотонія;
- затримка або регрес психомоторного розвитку;
- епілептичні напади, в т.ч. фокальні або генералізовані, епілептичний статус;
- рухові порушення, в т.ч. міоклонус, дизартрія, хореотатетоз, паркінсонізм);
- міопатія, в т.ч. птоз, офтальмоплегія, слабкість проксимальних чи дистальних м'язів кінцівок, втомлюваність та зниження толерантності до фізичних навантажень;
- цереброваскулярні порушення (інсультоподібні епізоди, мігрень);

- периферична мото-сенсорна невропатія;
- атаксія;
- психіатричні розлади, в т.ч. депресія та інші порушення настрою, психоз, деменція;
- ураження органів чуття (ретинопатія, катаракта, атрофія зорових нервів, сенсоневральна туговухість, прогресуюча глухота);
- ураження печінки та ШКТ (токсичний гепатит, порушення моторики ШКТ, блювання);
- ендокринопатії (цукровий діабет, передчасне згасання функції яєчників, дисфункція яєчок);
- кардіопатія.

Провідним методом діагностики сьогодні є біохімічне дослідження ферментів дихального ланцюга, що проводиться у тканинному біоптаті. Зазвичай з діагностичною метою використовується зразок скелетно-м'язової тканини або культура фібробластів шкіри. Дослідження є високо специфічним і дозволяє виявити порушення активності ферментів дихального ланцюга та підтвердити діагноз мітохондріального захворювання у 90% пацієнтів.

Характерним симптомом мітохондріальних захворювань є наявність метаболічного ацидозу з підвищеним у крові та спинномозковій рідині рівня лактату і пірувату та підвищення співвідношення лактат/піруват. Більш показовим є визначення рівня лактату та пірувату після перорального прийому розчину глюкози, що створює додаткове навантаження на дихальний ланцюг мітохондрій та дозволяє виявити його неспроможність. Цінним діагностичним тестом також є кількоразове визначення рівню лактату крові протягом доби для встановлення добового профілю лактат-ацидемії. Також відзначається підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатинкінази, аланіну та проліну у крові.

Важливим етапом діагностичного пошуку при підозрі на мітохондріальне захворювання є дослідження виділеної з крові мтДНК на носійство специфічних мутацій. Так можна виявити більшість захворювань, викликаних мутаціями мтДНК.

Наводимо алгоритм молекулярно-генетичного обстеження при мітохондріальних захворюваннях (рис. 1).

Синдром Лея (Leigh syndrome) — захворювання, що може виникати як внаслідок спадкових аутосомно-рецесивних або рецесивних зчеплених з Х-хромосою мутацій ядерної ДНК, так і внаслідок точкових мутацій мтДНК. Загалом мутації більш ніж у 30 різних генів здатні призводити



Рис. 1. Алгоритм діагностики мітохондріальних захворювань (адаптовано за L. C. Wongetal., 2010)

до виникнення синдрому Лея. Переважна більшість хворих мають мутації ядерних генів, однак у близько 25% хворих захворювання є наслідком мутацій мтДНК.

Синдром Лея (інша назва — підгостра некротизуюча енцефалопатія) являє собою прогресуюче нейродегенеративне захворювання дитячого віку. Вперше синдром Лея описав британський лікар Denis Leigh у 1951р. на прикладі 7-місячної дитини, що страждала на швидко прогресуючу форму захворювання, яка призвела до смерті протягом 6 тижнів. Провівши аутопсію тіла D. Leigh виявив у мозку множинні білатеральні вогнища спонгіозної дегенерації та судинної проліферації у ділянці покривки стовбуру мозку, базальних гангліїв, таламусу, мозочка та спинного мозку.

Клініка. Дебют захворювання найчастіше припадає на термін між 3 та 12 місяцем життя. Прояви захворювання, як правило, виникають у віці до 2 років, але іноді можуть виникати у більш пізньому дитячому віці та вкрай рідко — у дорослих. Нерідко початку захворювання передують перенесені інфекційне захворювання або вакцинація.

Виділяють 3 основні форми захворювання:

- 1) неонатальна форма, яка дебютує порушенням дихання, ссання та ковтання;
- 2) класична інфантильна форма, яка проявляється регресом психомоторних навичок, енцефалопатією та судомами;
- 3) ювенільна форма проявляється поступовим початком з екстрапірамідними порушеннями з подальшим розвитком інших неврологічних розладів.

У дітей першого року життя захворювання дебютує появою труднощів з годуванням, тривалими епізодами блювання, порушеннями дихання у вигляді епізодів апное та затримкою розвитку. Захворювання проявляється затримкою психомоторного розвитку або регресом раніше набутих навичок, м'язовою гіпотонією, спастичним тетрапарезом, епілептичними нападами, ознаками ураження стовбуру мозку (страбізм, ністагм, порушенням ковтання) та мозочка (атаксія, тремор), екстрапірамідними розладами (хорея, дистонія), периферичною невропатією, підвищенням рівню лактату в крові. У хворих часто спостерігається гіпертрофічна кардіоміопатія та дихальна недостатність, іноді — ознаки гепатиту та ураження нирок у вигляді туболопатії або дифузного гломерулосклерозу. Може спостерігатися атрофія зорових нервів і пігментний ретиніт. Для перебігу захворювання характерні епізоди декомпенсації, що виникають під час приєднання супутніх інфекційних захворювань, та характеризуються наростанням лактат-ацидозу і регресом раніше набутих навичок.

Діагностика

Діагностичні критерії захворювання включають:

- 1) прогресуюче ураження ЦНС з затримкою моторного та психічного розвитку;
- 2) симптоми ураження стовбуру мозку і/або базальних гангліїв;
- 3) підвищений рівень лактату в крові та/або в спинномозковій рідині;
- 4) характерна МР-картина у вигляді множинних симетричних вогнищ некрозу в ділянці базальних гангліїв, таламуса, стовбура мозку, зубчатого ядра та зорових нервів.

Мутації, що призводять до розвитку синдрому Лея:

- 1) мутації мтДНК (гени, що кодують субодиниці АТФ-ази або tPHK);
- 2) мутації ядерних генів, що кодують поліпептиди КДЛМ (NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, SDHA);
- 3) мутації ядерних генів, що кодують збірку КДЛМ на мітохондріальній мембрані (SURF1, COX10, COX15, SCO2, BCS1L).

Однією із найбільш частих причин розвитку синдрому Лея є мутація ядерного гену SURF1, відповідального за синтез білка, що бере участь у зборці цитохром-С-оксидази (комплексу IV мітохондрій) на мітохондріальній мембрані. Мутації у гені SURF1 зазвичай призводить до синтезу аномально короткого SURF1 білка зі зниженою функціональною активністю. Цитохром-С-оксидаза (COX) забезпечує кінцеву стадію транспорту електронів у процесі окисного фосфорилування. Спотворення білка SURF1 перешкоджає утворенню нормальних комплексів COX, що знижує продукцію енергії у мітохондріях.

Нейровізуалізація відіграє важливу роль у діагностиці пацієнтів з синдромом Лея. МРТ є більш інформативним методом, ніж КТ та дозволяє виявити типові нейрорадіологічні ознаки захворювання у вигляді двобічних симетричних вогнищ некрозу сигналу в ділянці базальних гангліїв (переважно скорлупи та блідого шару), гіперінтенсивних на T2-зважених МР-зображеннях. Рідше відзначається ураження таламуса, чорної субстанції, ядер стовбура мозку, мозочку та білої речовини півкуль. Патологія білої речовини не є обов'язковою ознакою захворювання та спостерігається лише в деяких випадках. На початку захворювання зазвичай уражаються лише базальні ганглії, згодом патологічний процес захоплює верхні відділи стовбуру мозку. Ураження нижніх відділів довгастого мозку виникає переважно на термінальних стадіях хвороби та є предиктором порушень дихання і раптової смерті. На аутопсії у ділянках патологічних вогнищ гістологічно виявляється демієлінізація, судинна проліферація, гліоз та астроцитоз.

МР-спектроскопія зазвичай виявляє у хворих підвищення піку лактату, зниження піку холіну, збільшення співвідношення Cho/Cr та зниження співвідношення NAA/Cr і NAA/Cho. Повідомляють також про появу інверсії піку лактату при використанні тривалих час-ехо (TE). Barkovich et al. повідомляють про збільшення лактату при МР-спектроскопії в уражених ділянках мозку, переважно у ділянках базальних гангліїв. В описаних ним випадках відзначалося також ураження білої речовини головного мозку без підвищення рівня лактату на МР-спектроскопії.

Синдроми деплеції мітохондріальної ДНК — це група аутосомно-рецесивних розладів, які викликаються зниженням кількості мітохондріальної ДНК в уражених тканинах. Ця група захворювань, зокрема, викликається мутаціями гену POLG.

Етіологія та патогенез. POLG — геном, який кодує каталітичну субодиницю мітохондріальної ДНК-полімерази, що має назву ДНК-полімераза гамма. Ген розташований у хромосомному локусі 15q25. Мутації

гену POLG порушують активність мітохондріальної ДНК-полімерази та викликають захворювання з переважним ураженням нервової системи та печінки. Ці захворювання належать до синдромів деплеції мітохондріальної ДНК, оскільки при них відбувається зменшення кількості мтДНК в уражених тканинах. POLG є одним з 30 ядерних генів, мутації у яких викликають мітохондріальні захворювання.

Клініка

Захворювання цієї групи мають схожі клінічні прояви, але відрізняються за тяжкістю перебігу та прогнозом. Дебют їх може відбуватися у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку.

Мутації у гені POLG викликають синдром Альперса, синдром атаксії-невропатії, домінантну та рецесивну форми прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, а також інші розлади різних органів і систем, що не об'єднуються у певний синдром. Усього відомо 180 мутацій ДНК-полімерази гамма, які можуть виникати в усіх екзонах гену POLG. Більшість домінантних мутацій викликають захворювання з дебютом у дорослому віці, тоді як при рецесивних мутаціях дебют симптомів відбувається у дитинстві. Пацієнти з аутосомно-рецесивним захворюваннями мають складні гетерозиготні мутації з майже необмеженою кількістю можливих комбінацій.

Класифікація

Виділяють такі клінічні форми захворювань, пов'язані з мутаціями гену POLG:

Синдром Альперса-Хаттенлочера (Alpers-Huttenlocher syndrome) — зустрічається з частотою 1 випадок на 100 тис. осіб. Синдром має ранній початок та тяжкий перебіг зі швидким прогресуванням. Класична тріада симптомів включає резистентні до лікування епілептичні напади, які призводять до енцефалопатії, прогресуючий регрес психомоторного розвитку та ураження печінки, але можуть бути і інші прояви. Синдром Альперса дебютує у віці від 2 міс. до 8 р., але частіше у 2–4 р.

Діти з синдромом Альперса розвиваються нормально до початку епілептичних нападів, які часто є першим проявом захворювання та відзначаються у більшості пацієнтів. Переважно виникають міоклонічні або генералізовані тоніко-клонічні напади, які швидко прогресують з можливим розвитком *epilepsia partialis continua* або епілептичного статусу. В неврологічному статусі відзначаються дифузна м'язова гіпотонія, атаксія, моторна незграбність, дискординація рухів. Ураження печінки може

виникати у будь-який час, іноді з'являючись тільки на термінальній стадії, однак печінкова недостатність розвивається майже в усіх пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Діагностичні критерії синдрому Альперса

1. Триада клінічних проявів: • резистентні епілептичні припадки • регрес психомоторного розвитку • та ураження печінки
2. За відсутності ураження печінки або додаткових діагностичних критеріїв, діагноз може бути підтверджено за допомогою секвенування гену POLG, біопсії печінки або аутопсії
3. Додаткові критерії (необхідна наявність хоча б 2 з 11 критеріїв): • виявлення на МР-спектроскопії головного мозку зниження N-ацетиласпартату, нормального рівня креатиніну та підвищення лактату; • підвищений рівень білка у лікворі (>100 мг/дл); • прогресуючі атрофічні зміни головного мозку, переважно центральних, ніж кортикальних відділів з розвитком венатрикуломегалії (за даними МРТ); • як мінімум на одній електроенцефалограмі виявлено мультифокальну пароксизмальну активність з високоамплітудним уповільненим дельта-ритмом (200–1000 мікрівольт) та спайками/поліспайками (10–100 мікрівольт, 12–25 Гц); • кортикальна сліпота або атрофія зорових нервів; • порушення зорових викликаних потенціалів та нормальні результати електроретинографії; • наявність деплеції у мітохондріальній ДНК скелетних м'язів або печінки (близько 35% ДНК); • дефіцит активності ДНК-полімерази гамма ($\leq 10\%$) у скелетних м'язах або печінці; • підвищений рівень лактату у крові або лікворі (> 3 ммоль/л) або хоча б один епізод гострої печінкової недостатності; • ізольований дефіцит комплексу IV мітохондрій або поєднанні дефіциту комплексів I, III, та IV ($\leq 20\%$ від норми) при дослідженні дихального ланцюгу мітохондрій печінки; • наявність сибілінгу з підтвердженням синдромом Альперса

Клінічні прояви та швидкість прогресування розладу можуть значно відрізнятися у різних пацієнтів, однак синдром Альперса завжди закінчується фатально.

При синдромі Альперса знижується активність цитохром-С-оксидази мітохондрій печінки, що призводить до прогресуючої гепатомегалії, жирової дистрофії і фіброзу печінки. Вальпроева кислота викликає апоптоз клітин печінки, що призводить до фатального токсичного гепатиту у дітей з синдромом Альперса. Внутрішньовенне введення L-карні-

тину та відміна вальпроевої кислоти можуть зменшити прояви печінкової недостатності.

Поступово у хворих дітей розвивається дисфагія і порушення перистальтики кишківника внаслідок порушення функції м'язів стінок шлунково-кишкового тракту. При дисфагії встановлюють постійний шлунковий зонд і переводять дитину на парентеральне харчування. Іноді у пацієнтів розвивається панкреатит. Кардіоміопатія і серцева недостатність виникають у 10% дітей з синдромом Альперса, в термінальних стадіях печінкова недостатність може посилюватися в результаті правошлункової серцевої недостатності.

Патоморфологія

Гістологічні дослідження мозку виявили ураження кори у ділянці *sulcus calcarinus* у вигляді спонгіозу, загибелі нейронів та астроцитозу, які прогресують у напрямку від поверхні до глибоких шарів кори.

Міоцереброгепатопатія дитячого віку (childhood myocerebrohepatopathy spectrum — MCHS) — спектр розладів, які зустрічаються рідше, ніж синдром Альперса та проявляються печінковою недостатністю, затримкою або регресом психомоторного розвитку, лактат-ацидозом, міопатією, порушенням фізичного розвитку та енцефалопатією часто з епілептичними припадками. Обов'язковим є ураження печінки з розвитком її недостатності, нерідко виникає нирковий тубулярний ацидоз, панкреатит, циклічне блювання та втрата слуху. Розлади з цієї групи дебютують у віці від народження до 3 р., частіше протягом перших 6 міс., тобто раніше, ніж синдром Альперса.

Перебіг міоцереброгепатопатії відрізняється від синдрому Альперса. Захворювання може дебютувати розвитком печінкової недостатності та лактат-ацидозу, у подальшому розвивається енцефалопатія, яка не завжди супроводжується епілептичними припадками. Важливою диференційною ознакою є те, що при синдромі Альперса характерними є фармакорезистентні епілептичні припадки з руйнівною енцефалопатією. Однак на практиці відрізнити обидва захворювання не завжди вдається, адже для обох характерним є швидке прогресування, що призводить до ранньої смерті.

Міоклонічна епілепсія та сенсорна атаксія (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia — MEMSA) — спектр розладів, що проявляється епілепсією, міопатією та атаксією без розвитку офтальмоплегії. До цієї групи також входить захворювання раніше описане як спіноцеребелярна атаксія з епілепсією (SCAE). Мозочкова атаксія є першим проявом захо-

рювання, яке виникає переважно у молодих дорослих, також з часом розвивається сенсорна поліневропатія, дистальна та проксимальна міопатія, зниження толерантності до фізичних навантажень. Пізніше приєднуються фокальні, епілептичні напади, резистентні до терапії, а згодом вторинно-генералізовані.

Атаксія з невропатією (ataxia neuropathy spectrum — ANS) включає захворювання, що раніше мало назву аутосомно-рецесивна мітохондріальна атаксія (mitochondrial recessive ataxia syndrome (MIRAS) а також сенсорну атаксію з невропатією, дизартрією та офтальмоплегією (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia (SANDO). Близько 90% пацієнтів мають атаксію та невропатію, 75% пацієнтів — епілептичні напади, а близько 50% — офтальмоплегію. Міопатія відзначається у невеликого відсотка пацієнтів. Епілептична енцефалопатія прогресує повільно та може мати порівняно легкий перебіг. Невропатія може бути моторною, сенсорною або змішаною. У 25% є м'язові крампи. Інші клінічні прояви включають міоклонус, сліпоту та порушення функцій печінки, зазвичай м'яке. У пацієнтів можуть виникати мігреноподібні пароксизми задовго до дебюту захворювання, а також депресивні розлади.

Аутосомно-рецесивна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia — arPEO) характеризується прогресуючою слабкістю зовнішніх м'язів ока, що призводить до птозу та офтальмопарезу або парезу зовнішніх м'язів ока без ознак системного ураження, однак з віком можуть розвиватися інші прояви ураження гену POLG.

Аутосомно домінантна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia — adPEO), крім безпосередньо офтальмоплегії, проявляється генералізованою міопатією та часто варіабельним рівнем сенсоневральної втрати слуху, аксональною невропатією, атаксією. Серед додаткових проявів — депресія, паркінсонізм, гіпогонадізм та катаракта (варіант «хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія плюс»).

Діагностика

Підтвердження діагнозу POLG-залежних захворювань базується на клінічних проявах та виявленні гомозиготного варіанту патологічного гену POLG при усіх перелічених вище захворюваннях, за виключенням аутосомно-домінантної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, для якої необхідно виявлення гетерозиготного носійства патологічного гену.

Біохімічне дослідження крові може виявити підвищення рівня трансаміназ, особливо на тлі прийому антиконвульсантів. Порушення синтетичної функції печінки призводить до гіпоглікемії, гіперамоніємії, підвищення рівня глутаміну у крові, збільшення тривалості кровотечі, гіпоальбумінемії та зниження холестерину.

На початку захворювання структурні зміни у головному мозку можуть бути відсутніми, проте при прогресуванні захворювання МРТ головного мозку дозволяє виявити вогнища гліозу (більш виражені у потиличних ділянках), а також генералізовану атрофію великих півкуль. При резистентних епілептичних нападах МРТ виявляє зони помірного гіперінтенсивного сигналу в таламусі та довгастому мозку, прогресуючу атрофію у ділянці базальних гангліїв та стовбура мозку, рідше — мозочка, в кінцевій стадії з атрофією сірої та білої речовин мозку і розвитком вторинної гідроцефалії.

Молекулярно-генетичне тестування може виконуватися в кілька етапів:

1) моногенне тестування гену POLG з метою ідентифікації гомозиготних мутацій;

мультигенні панелі, що включають кілька генів, зокрема, POLG та TWNK (перелік генів може відрізнятися у різних лабораторіях);

повне геномне дослідження, яке може включати секвенування ядерного геному та мітохондріальної ДНК.

Лікування

Дітям з мітохондріальними захворюваннями необхідно проведення активного відновного лікування з метою попередження важких інвалідизуючих ускладнень, що повинно включати ерго- та фізіотерапію, мовну та логопедичну корекцію. Медикаментозне лікування є симптоматичним та спрямоване на корекцію порушень печінки, призначення протисудомної терапії та міорелаксатів при спастичності. Необхідно застосовувати мінімальні дози препаратів з метою запобігання ураженням печінки.

Для покращення енергетичної функції мітохондрій дітям призначають коензим Q10 (убіхінол) — 2–8 мг/кг/д., рибофлавін — 50–400 мг/д, L-креатин — 0,1 г/кг/д., L-карнітин — 10–100 мг/кг/д., аргінін — 150–300 мг/кг/д., вітамін E — 1–2 МЕ/кг/д., вітамін C — 5 мг/кг/д., альфа-ліпоеву кислоту — 50–200 мг/д., фолієву кислоту — 0,5–1 мг/кг/д. Застосовують комплексну нейрометаболічну терапію, метою якої є підвищення рівня АТФ і зниження рівня лактату. Призначають коензим Q10 у дозі 4 мг/кг на добу, вітамін E (200–400 мг. на добу), фолієву кислоту (0,5–2,5 мг/кг на добу), L-аргінін (500 мг/кг на добу, внутрішньовенно крапельно). Існують пові-

домлення про поліпшення неврологічного статусу у деяких дітей при прийомі тіаміну, який є кофактором піруватдегідрогеназного комплексу. Позитивний ефект отримано при прийомі рибофлавіну, який нормалізує синтез аденозинтрифосфату. Тіамін і рибофлавін призначають у дозах по 50 мг на добу. При виникненні інфекційних захворювань додатково на термін 7 днів призначають вітамін С (25 мг/кг на добу), біотин (1 мг на добу для дітей масою тіла до 10 кг; 10 мг на добу для дітей масою більше 10 кг), альфа-ліпоеву кислоту (10мг/кг на добу), препарати цинку (30 мг на добу), L-карнітину (до 100 мг/кг на добу).

У випадку призначення антиконвульсантів слід уникати солей вальпроєвої кислоти та барбітуратів. Зокрема, препарати вальпроєвої кислоти інгібують процеси окислення жирних кислот і окисного фосфорилування та цикл Кребса, призводять до недостатності карнітину, гальмують цитохром-С-оксидазу (комплекс IV мітохондрій).

Лейкодистрофії являють собою групу нейродегенеративних захворювань, які уражують переважно білу речовину головного мозку та можуть викликають важкі неврологічні розлади у дітей. Більшість лейкодистрофій мають важкий прогресуючий перебіг та фатальний вихід, причому ефективні методи лікування для них не завжди розроблені. Важливим методом для підтвердження діагнозу є магнітно-резонансна томографія головного мозку, проте, незважаючи на існування сучасних методів нейровізуалізації, своєчасна діагностика цих захворювань залишається складною проблемою.

Класифікація

Сучасні підходи до класифікації лейкодистрофій засновані на особливостях патогенезу окремих форм, а саме — переважного ураження певного компонента білої речовини. За цим принципом виділяють мієлінопатії, які виникають внаслідок дефекту мієліну або олігодендроцитів (лейкодистрофії з гіпо- або демієлінізацією, лейкодистрофії з вакуолізацією мієліну), астроцитопатії, лейко-аксонопатії, мікрогліопатії та лейко-васкулопатії (табл. 2). Новітня класифікація лейкодистрофій запропонована датським неврологом Marjo van der Кнаар, ім'ям якої зокрема названа мегаленцефалічна лейкодистрофія з субкортикальними кістами.

Класифікація лейкодистрофій (за van der Knaap, Bugiani, 2017)

Мієлінопатії: 1) з гіпомієлінізацією: а) хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера; б) периферична невропатія з центральною гіпомієлінізацією Варденбурга-Гіршпрунга; в) Сх47-зв'язана хвороба Пеліцеуса-Мерцбахера; г) Х-зчеплена гіпомієлінізація структур, що рано мієлінізуються (HEMS-синдром). 2) з демієлінізацією: а) метакроматична лейкодистрофія; б) множинний дефіцит сульфатази; в) глобоїдно-клітинна лейкодистрофія (хвороба Краббе); в) Х-зчеплена адренолейкодистрофія	Лейко-аксонопатії: а) гіпомієлінізація з атрофією базальних гангліїв та мозочка; б) гіпомієлінізація з вродженою катарактою; в) нейродегенеративні захворювання з раннім початком: 1) ганліозидози GM1 та GM2; 2) інфантильний нейрональний цероїдний ліпофусциноз; 3) AGC1-зв'язане захворювання; 4) AIMP1-зв'язане захворювання; 5) HSPD1-зв'язане захворювання; г) Pol III- зв'язана лейкодистрофія; д) лейкоенцефалопатія з залученням стовбуру мозку та спинного мозку та підвищенням лактату; е) лейкоенцефалопатія з залученням стовбуру мозку та спинного мозку та спастичністю у нижніх кінцівках; д) гігантська аксональна невропатія
Лейкодистрофії з вакуолізацією мієліну: а) мітохондріальні захворювання з лейкоенцефалопатією; б) фенілкетонурія; в) хвороба Канаван; г) інші порушення обміну амінокислот; д) Сх32-зв'язана (Х-зчеплена) хвороба Шарко-Марі-Тута	Мікроглінопатії: а) CSF1R-зв'язані захворювання: 1) спадкова дифузна лейкоенцефалопатія зі сфероїдами; 2) пігментна ортохроматична лейкодистрофія; б) хвороба Насу-Хакола;
Астроцитопатії: а) хвороба Александера; б) мегаленцефалічна лейкодистрофія з субкортикальними кістами; в) CIC-2-зв'язана хвороба; г) хвороба «зникаючої» білої речовини; д) синдром Айкарді-Гутьєрес; е) окулодентодігетальна дисплазія (Сх43) (синдром Мейер-Швікерата-Вейерса); ж) гігантська аксональна невропатія	Лейко-васкулопатії: а) церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією; б) церебральна аутосомно-рецесивна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією; в) катепсін-А-зв'язана артеріопатія з інсультами та лейкоенцефалопатією; г) церебральна амілоїдна ангіопатія; д) лейкоенцефалопатія з кальцифікатами та кістами

Хвороба Канаван є класичною формою генетично детермінованої лейкоцистрофії — мієлінопатії з переважанням у патогенезі вакуолізації мієліну. Хвороба Канаван відома також під такими назвами, як лейкоцистрофія Канаван-Ван-Богарта-Бертранда, спонгіозна дегенерація ЦНС, інфантильна спонгіозна дегенерація, дефіцит аспартоацилази та N-ацетиласпартатова ацидурия.

Епідеміологія

Хвороба Канаван не має статеві вибірковості, частота ураження осіб чоловічої та жіночої статі однакова. Виявлена висока частота носійства мутантного гена у популяції євреїв-ашкеназі (близько 1 на 40–58 осіб). Ризик народження хворої дитини серед євреїв-ашкеназі становить 1 на 6400–13456. Загальна поширеність та захворюваність сьогодні не відома.

Етіологія та патогенез

Тільки у 1988 р. було встановлено етіологічний чинник хвороби Канаван, коли Matalonet al. виявили підвищений рівень N-ацетиласпартату у сечі хворих дітей, а у 1993 р. було виявлено ген ASPA, мутації якого викликають захворювання: ацетил-аспартат в сечі та відсутність змін на МРТ головного мозку. Мутація виникає в гені-регуляторі ферменту аспартоацилази (ASPA), що бере участь в метаболізмі N-ацетиласпартату. Ця мутація має аутосомно-рецесивний тип успадкування. Клінічні прояви хвороби Канаван виникають при успадкуванні аномального гену від кожного з батьків та підпорядковується менделєвському успадкуванню. Якщо людина отримує один нормальний ген і один мутантний ген, вона буде носієм цієї хвороби, але, як правило, клінічні прояви відсутні.

Ген хвороби Канаван був картований на 17 хромосомі (17pter-P13). Цей ген ASPA кодує аспартоацилазу, фермент, який метаболізує N-ацетиласпарагінову кислоту. N-ацетиласпарагінова кислота є сполукою, яка відіграє важливу роль в функціонуванні білої речовини мозку. В результаті ураження аспартоацилази відбувається накопичення N-ацетиласпарагінової кислоти в тканині головного мозку. Ознакою хвороби Канаван є аномально високий рівень N-ацетиласпарагінової кислоти, що може бути виявлений при проведенні МР-спектроскопії. Згідно з однією з теорій патогенезу, важлива роль відводиться N-ацетиласпарагіновій кислоті як компоненту регуляції водного метаболізму в білій речовині головного мозку. При порушенні функції аспартоацилази виникає хронічний набряк з утворенням кістоподібних порожнини (спонгіозна вакуолізація) у білій речовині мозку, а також утворення аномальних мітохондрій в астроцитах (рис. 2).

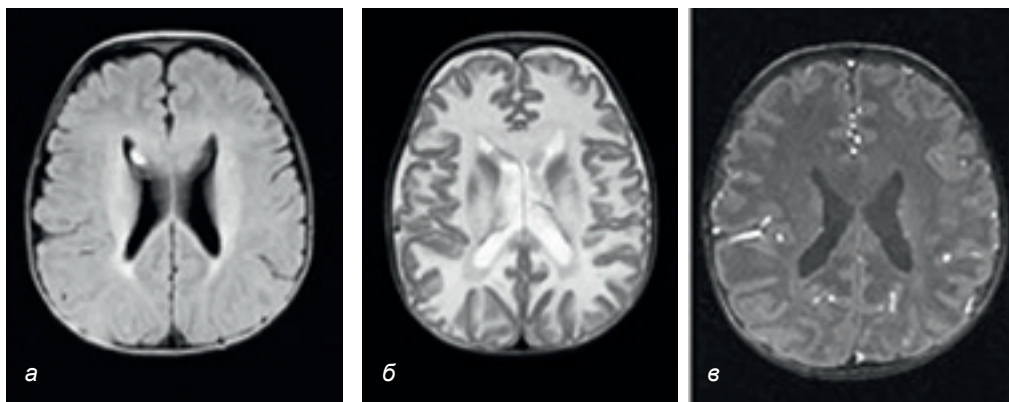


Рис. 2. МРТ головного мозку дитини з хворобою Канаван. Підвищення інтенсивності сигналу від білої речовини великих півкуль, обумовлене її дифузною дегенерацією, розширення шлуночкової системи. Аксіальні зрізи у режимах T1 (а), T2 (б) та FLAIR (в)

Патоморфологія

На автопсії зазвичай відзначається субкортикальна спонгіозна дегенерація білої речовини. При електронній мікроскопії виявляються набряклі астроцити, які містять вакуолі та ушкоджені мітохондрії.

Клініка

Сьогодні виділяють дві клінічні форми хвороби Канаван — неонатальну та ювенільну. У більшості випадків спостерігається саме неонатальна або інфантильна форма хвороби Канаван. Діти народжуються клінічно здоровими після чого триває період благополуччя, однак у віці 3–5 міс. починає розвиватись макроцефалія і затримка психомоторного розвитку. Затримка розвитку поступово прогресує з віком. У новонароджених порушується розвиток смоктання, фіксації погляду та контроль за утриманням голови. В подальшому у дітей з хворобою Канаван вповільнюється моторний розвиток — відсутні навички сидіння, вставання та ходи, також приєднується затримка домовленнєвого розвитку у вигляді відсутності гуління та лепету. Відзначаються порушення соціальної взаємодії у вигляді відсутності фіксації погляду та посмішки, однак деякі діти можуть взаємодіяти з оточуючими, посміхатися та слідкувати за предметами. М'язовий тонус на початку захворювання знижений, але з часом змінюється на спастичний. У хворих дітей розвивається атрофія зорового нерву, що зумовлює відсутність реакції стеження та фіксації погляду. Ураження слуху не характерне. З віком симптоми захворювання прогресують, у термінальних стадіях пацієнти переважно не можуть рухатися та ковтати, розвиваються епілептичні припадки. Прогноз при хворобі Кана-

вана несприятливий, більшість пацієнтів не доживає до другого десятиріччя життя [8].

Діагностика. Діагноз в осіб з неонатальною формою хвороби Канаван спирається на показники високої концентрації N-ацетиласпарагінової кислоти (NAA) в сечі. При ювенільній формі хвороби Канаван показник N-ацетиласпарагінової кислоти сечі може бути злегка підвищений. Отже, аналіз сечі є відносно дешевим та інформативним методом для скринінгової діагностики даного захворювання. Остаточою для підтвердження діагнозу необхідна молекулярно-генетична діагностика мутації гену ASPA, що кодує фермент аспартоацилазу. Також проводиться визначення активності аспартоацилази у культурі фібробластів, причому зниження її активності підтверджує діагноз навіть за відсутності мутації гену ASPA. Електроенцефалограма може бути корисною у виявленні епілептиформної активності, при цьому фонова активність зазвичай є дифузно уповільненою.

МРТ дозволяє виявити дифузну дегенерацію білої речовини, переважно у субкортикальних відділах. Водночас центральні ділянки білої речовини, такі як перивентрикулярна зона та внутрішня капсула, часто залишаються інтактними на початку захворювання. У подальшому у патологічний процес залучаються біла куля та таламус, однак хвостате ядро та лушпина не уражаються [19].

Лікування

Сьогодні ефективного патогенетичного та етіологічного лікування немає, використовується тільки симптоматична терапія. Проте проводяться клінічні випробовування нових методів лікування, а саме: описані методики втручання у генетичну поломку гену ASPA для усунення дефектного гену. Інший напрям — це метаболічна терапія з використанням цитрату літію, що має здатність зменшувати рівень N-ацетиласпарагінової кислоти в головному мозку. Також виявлено здатність гліцерилтриацетату зменшувати рівень N-ацетиласпарагінової кислоти у мозку хворих мишей та покращувати моторні функції. Сьогодні терапія гліцерилтриацетатом (в дозі до 4,5 г/кг) використовується при лікуванні дітей, в тому числі новонароджених, з хворобою Канаван. Серед інших метаболічних засобів, ефективність яких нині досліджується, тригептатоїн, який здатний знижувати оксидантний стрес, збільшувати кількість мієліну у мозку. Переважно застосовується симптоматична терапія у вигляді антиконвульсантів при епілептичних нападах або сечогінних засобів при підвищенні внутрішньочерепного тиску.

Висновки

Орфанні захворювання нервової системи у дітей, в т.ч. мітохондріальні захворювання та лейкодистрофії, є найбільш некерованими та прогредієнтними захворюваннями, що описані в дитячій неврології. Встановлення у дитини цього діагнозу, безумовно, є тяжкою подією не тільки для родини, а й для медичних працівників, що опікуються нею. Рівень розвитку сучасної медицини, на превеликий жаль, не дозволяє відносити ці захворювання до курабельних. Неухильно прогресуючий перебіг з ураженням основних функцій нервової системи з часом призводить до фатальних наслідків. Завданням лікаря є перш за все запідозрити прогресуюче захворювання у дитини з нетиповою картиною органічного ураження нервової системи та своєчасно розпочати діагностичний пошук у цьому напрямі. Встановлення адекватного діагнозу необхідне для родини, щоб позбавити її від марного витрачання часу в пошуках «правильного» діагнозу та проведення необґрунтованого високовартісного лікування, а ресурси направити на догляд за дитиною та проведення симптоматичного лікування, яке може надовго подовжити її життя.

Список використаних джерел

1. Cohen, B. et al. POLG-Related Disorders in GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington, 2005.
2. Yakubovskaya E, Chen Z, Carrodeguas JA, et al. Function al human mitochondrial DNA polymerase γ forms a heterotrimer. J BiolChem. 2006;281:374–382.
3. Anagnostou, M., Ng, Y., Taylor, R. and McFarland, R. Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma(POLG)gene: A clinical and molecular genetic review. Epilepsia. 2016;57(10):1531–1545.
4. Saneto, R., Cohen, B., Copeland, W. and Naviaux, R. Alpers-Huttenlocher Syndrome. Pediatric Neurology. 2013;48(3):167–178.
5. Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase gamma. Genomics. 1996;35:449–458.
6. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. Ann Neurol. 1999;45:54–58.
7. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, et al. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. Nat Genet. 2001;28:211–212.
8. Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. Ann Neurol. 2004;55:706–712.
9. Батышева Т.Т., Трепилец В.М., Ахадова Л.Я., Голосная Г.С. Синдром Альперса-Хуттенлохера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(1):46–55.
10. Bohan T.P., Helton E. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology. 2001;56:1405–1409.

11. Giordano C., Powell H. Fatal congenital myopathy and gastrointestinal pseudoobstruction due to POLG1 mutations. *Neurology*. 2009;72:11103–1105.
12. Bai H. X., MA M. H. et al. Novel characterization of drag-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:423–428.
13. Wong L-JC, Naviaux RK. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mut*. 2008;29: E150–E172.
14. Saneto RP, Naviaux RK. Polymerase gamma disease through the ages. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16:163–174.
15. Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kuncel RW, Johns DR. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology*. 1997;49:239–45.
16. Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, Papadimitriou A, Spelbrink H, Silvestri L, Casari G, Comi GP, Zeviani M. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol*. 2002;52:211–9.
17. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, Chalmers RM, Oldfors A, Rautakorpi I, Peltonen L, Majamaa K, Somer H, Suomalainen A. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet*. 2004;364:875–82.
18. Avula, S., Parikh, S., Demarest, S., Kurz, J. and Gropman, A. Treatment of Mitochondrial Disorders. *Current Treatment Options in Neurology*. 2014;16(6).
19. Kurt, B., Naini, A., Copeland, W., Lu, J., DiMauro, S. and Hirano, M. A novel POLG gene mutation in a patient with SANDO. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. 2012;2(2):181.
20. Harris, M. O., Walsh, L. E., Hattab, E. M., & Golomb, M. R. Is it ADEM, POLG, or both? *Archives of Neurology*. 2010;67(4):493–496. doi: 10.1001/archneurol.2010.36
21. Filosto, M., Mancuso, M., Nishigaki, Y., Pancrudo, J., Harati, Y., Gooch, C., Mankodi, A., Bayne, L., Bonilla, E., Shanske, S., Hirano, M. and DiMauro, S. Clinical and Genetic Heterogeneity in Progressive External Ophthalmoplegia Due to Mutations in Polymerase γ . *Archives of Neurology*. (2003);60(9).
22. Pereira, L., Soares, P., Triska, P., Rito, T., van der Waerden, A., Li, B., Radivojac, P. and Samuels, D. Global human frequencies of predicted nuclear pathogenic variants and the role played by protein hydrophobicity in pathogenicity potential. *ScientificReports*. 2014;4(1).
23. Genome.jp. (2018). KEGG DISEASE: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. [online]. Available at: https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ds:H01390 [Accessed 23 Jul. 2018].
24. Tang S, Dimberg EL, Milone M, Wong LJ Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype: an expanded clinical spectrum of POLG1 mutations. *J Neurol*. 2012;259:862–8.
25. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis*. 2013;1:1–15.
26. Barkovich J. *Magnetic resonance neuroimaging*. Malden, Mass: Blackwell; 2011.
27. van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017. Sep;134(3):351–382.

28. Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D. The metabolic and molecular bases of Inherited disease, 8nd. New York 2001;28:5799–5807.
29. Breitbach-Faller N, Schrader K, Rating D, Wunsch R. Ultrasound findings in follow-up investigations in a case of aspartoacylase deficiency (canavan disease). *Neuropediatrics*. 2003;34:96–9.
30. Hoshino H Canavan disease: Clinical features and recent advances in research *Pediatrics International*. 2014;56:477–483.
31. Zeng BJ, Wang ZH, Torres PA, Pastores GM, Leone P, Raghavan SS, Kolodny EH. Rapid detection of three large novel deletion of the aspartoacylase gene in non-jewish patients with Canavan disease. *Mol Genet Metab*. 2006;89:156–63.
32. Yalcinkaya C, Benbir G, Salomons GS, Karaarslan E, Rolland MO, Jakobs C, van der Knaap MS. Atypical MRI findings in Canavan disease: a patient with a mild course. *Neuropediatrics*. 2005;36:336–9.
33. Kurczynski TW, Victorio MC. Atypical Canavan disease associated with a p.A305E mutation and a p.P257R novel variant in the aspartoacylase gene. Abstract 312. Vancouver, Canada: American College of Medical Genetics Annual Clinical Genetics Meeting; 2011.
34. Michals K, Matalon R. Canavan disease. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S, eds. *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press. 2011:156–69.
35. Matalon RM, Michals-Matalon K. Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: biochemical and molecular findings. *Front Biosci*. 2000;5: D307–1.
36. Sugarman EA, Allitto BA. Carrier testing for seven diseases common in the Ashkenazi Jewish population: implications for counseling and testing. *Obstet Gynecol*. 2001;97: S38–S39.
37. Traka M, Wollmann RL, Cerda SR, Dugas J, BarresBA. PopKo B2008Nur7 is a nonsense mutation in the mouse aspartoacylase gene that causes spongy degeneration of the CNS. *J Neurosci*. 2011;537–49.
38. Michals K, Matalon R. Canavan disease. In: Raymond GV, Eichler F, Fatemi A, Naidu S, eds. *Leukodystrophies*. London: Mac Keith Press. 2011:156–6.
39. Van der Knaap MS. Canavan Disease, Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders, 3rd edn. Springer, Berlin. 2005; 326–33.
40. Assadi M, Janson C, Wang DJ, Goldfarb O, Suri N, Bilaniuk L, Leone P. Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:354–9.

ОСНОВИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ У ПЕДІАТРІЇ

Л. Ф. Слєпова

Визначення

Парентеральне харчування (ПХ) — уведення в організм дитини необхідних для підтримки метаболічних потреб, росту та нормального функціонування організму нутрієнтів шляхом внутрішньовенної інфузії.

Парентеральне харчування може бути повним і частковим.

Повне або тотальне парентеральне харчування (ТПХ) — це вид парентерального харчування, при якому всі необхідні для адекватного метаболізму інгредієнти поступають в організм дитини поза шлунково-кишковим трактом (ШКТ).

Часткове парентеральне харчування (ЧПХ) — вид парентерального харчування, при якому частина потреб у необхідних для метаболізму інгредієнтах забезпечується за рахунок ШКТ.

У дітей ПХ застосовують для лікування широкого спектру патологічних станів. Принципові покази для проведення ПХ у дітей наведені в табл. 1.

Протипокази до проведення парентерального харчування у дітей: парентеральне харчування не проводиться під час реанімаційних заходів і починається відразу після стабілізації стану пацієнта.

Хірургічне втручання і потреба в інотропній підтримці не вважається протипоказом до проведення парентерального харчування.

Термін, при якому необхідно стартувати з парентеральним харчуванням у дітей, не більше 4–5 днів без адекватного ентерального поступлення харчових інгредієнтів. У новонароджених з малою масою тіла цей термін скорочується до 1–2 днів. Початок парентерального харчування є дуже важливим, адже зниження калоражу на 10 ккал/кг/добу призводить до зростання летальності на 30–40%.

Компоненти повного парентерального харчування:

Інгредієнти, що забезпечують калораж — вуглеводи, білки, жири.

Інгредієнти, що беруть активну участь у метаболічних процесах без забезпечення калоражу суміші для ТПХ — електроліти, вітаміни, мікроелементи.

Таблиця 1

Принципові покази для проведення ПХ

Покази для проведення ПХ	Приклади
Хірургічні гастроінтестинальні порушення	Гастрошизис, омфалоцеле, атрезія стравоходу з трахеостравохідною норицею, множинні гастроінтестинальні атрезії, меконіальний ілеус, перитоніт, синдром мальотації, хвороба Гіршпрунга, ентероколіт, вроджена діафрагмальна кила
Запальні захворювання кишківника	Хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт
Синдром короткої кишки	
Невпинна діарея у дітей	
Виражені гострі аліментарні порушення	Панкреатит, псевдомембранозний коліт, некротичний ентероколіт
Гастроінтестинальна фістула	
Гіперметаболічні стани	Важкі опіки, травматичні ушкодження
Ниркова недостатність	
Інтенсивна терапія дітей з малою масою тіла	
Специфічні стани	Анорексія, кістозний фіброз, печінкова недостатність, серцева кахексія, онкологічні захворювання
Рідкісні патологічні стани	Хілоторакс і хілоперитонеум, вроджена атрофія ворсинок кишківника, клостридій-асоційована діарея, вастинг-синдром у дітей зі СІНДом

Загальні калорії поділяються на білкові та небілкові. Білкові забезпечуються введенням розчинів амінокислот, небілкові — введенням розчинів глюкози та жирових емульсій.

Варіанти ТПХ:

Периферичне — проводиться шляхом введення нутрієнтів через катетер, встановлений в периферичні судини. Особливостями такого варіанту ТПХ є обмеження концентрації розчину для ТПХ (не більше 12,5% розчин) через швидкий розвиток ускладнень у вигляді флебітів або тромбофлебітів при використанні високих концентрацій. Може використовуватись у випадках, коли загальна тривалість ПХ не планується більш ніж 7–14 днів і є спроможність переносити дитиною великі об'єми рідини. Недоліком цього виду ПХ є суттєве зменшення активності дитини.

Центральне — введення нутрієнтів в одну із центральних судин. Перевагами такого виду ТПХ є можливість тривалого застосування, забезпечення адекватного калоражу за рахунок використання концентрованих розчинів основних компонентів, можливість проведення ТПН у домашніх умовах. Показаннями для його проведення є також прогнозована тривалість ПХ більш ніж 14 днів і дитині не бажано вводити великі об'єми рідини.

Центральний венозний доступ може бути тимчасовим і постійним. Показами для встановлення постійного центрального катетера є необхідність довготривалого венозного доступу більше ніж 3 тижні. Останні часом для тривалого ПХ або проведення його в домашніх умовах у дітей все частіше застосовують повністю імплантований венозний катетер (portacath), який з'єднаний зі спеціальним підшкірним портом.

Види ТПХ:

- Окремий флакон готового стандартного розчину для ТПХ.
- Розчин, який готується індивідуально, безпосередньо перед використанням.
- Готові двох- або трикамерні мішки з компонентами ТПХ.

Через особливості дитячого організму, які будуть диктувати потреби в рідині, основних нутрієнтах, у педіатричній практиці індивідуальним розчинам надають перевагу над стандартними. На вітчизняному ринку є стандартні розчини для ПХ, які можна використовувати у дітей старше двох років. У новонароджених та дітей молодше 2-х років використовують розчини для ПХ, приготовлені індивідуально залежно від клінічної ситуації. Розчини для ПХ можна вводити постійно (протягом доби з перервою на 30 хв.— 1 годину) або циклічно з перервами між інфузіями від 4 до 6 годин в залежності від віку дитини: у дітей грудного віку перерва між інфузіями розчинів для парентерального харчування повинна бути не більше 3–4 годин; у старших дітей такий інтервал може тривати до 6 годин.

Основні інгредієнти ПХ у дітей:

Вуглеводи — енергетична цінність 1 г глюкози складає 3,4 ккал. Швидкість утилізації залежить від віку дитини: у новонароджених — від 4 до 8 мг/кг/хв на старті ПХ з поступовим нарощуванням на 2–3 мг/кг/хв щоденно до максимального рівня 15 мг/кг/хв. У старших дітей максимальна швидкість утилізації вуглеводів — до 10 мг/кг/хв. Інсулін у суміші для ПХ у дітей звичайно не додають, оскільки реакція на нього може бути дуже різною, особливо у новонароджених. При виникненні необхідності в використанні інсуліну (гіперглікемія >9 ммоль/л) його

вводять окремо, починаючи зі швидкості 0,02 од/кг/год й > 15 ммоль/л $-0,1$ од/кг/год, під контролем рівня глюкози в крові. При необхідності зменшують або збільшують швидкість інфузії інсуліну для підтримання рівня еуглікемії.

Білки, які є основним пластичним матеріалом, використовуються як джерело енергії, що призводить до накопичення азотистих продуктів катаболізму (6,4 г білка дають 1 г N₂). Раннє призначення розчинів кристалічних амінокислот в складі ПХ у дітей, особливо у новонароджених, забезпечує анаболічну фазу метаболізму. Важливим є використання спеціальних педіатричних розчинів амінокислот, особливо у новонароджених (Аміновен Інфанти). Спеціальні розчини L-ізомерів амінокислот використовуються у дітей з печінковою недостатністю та хронічною нирковою недостатністю. Є дані, що використання педіатричних розчинів кристалічних амінокислот зменшує частоту холестатичних ускладнень при тривалому ПХ у дітей. Починають введення розчинів кристалічних амінокислот з дози 1,5–2 г/кг/добу, поступово збільшуючи на 0,5 г/кг/добу до максимальної дози 3,5–4 г/кг/добу. Для адекватного засвоєння білка потрібна достатня кількість небілкових калорій. На 1 г білка має припадати біля 15 небілкових калорій. Метаболізм 1 г амінокислоти забезпечує продукцію 4 ккал. Індивідуальні потреби в білках визначають на основі даних про азотистий баланс. Моніторинг кислотно-лужного стану та рівня азоту сечовини в сироватці крові допомагає виявити надмірне надходження білків у складі ПХ.

Жири є джерелом енергії і їх частка в ПХ не повинна перевищувати 40% небілкових калорій. Метаболізм 1 г жиру забезпечує 9 ккал. Розрахункову дозу жирової емульсії вводять рівномірно протягом доби з швидкістю інфузії 0,08–0,13 г/кг/год. Починають інфузію жирової емульсії з дози 0,5 г/кг/добу і збільшують на 0,5 г/кг/добу на добу до досягнення максимальної дози 2,5–3 г/кг/добу. Показаннями для обмеження використання жирових емульсій є: гіпербілірубінемія; тромбоцитопенія; гіперхолестеринемія; легенева гіпертензія; сепсис.

У педіатричній практиці найчастіше використовуються такі жирові емульсії, як Інтраліпід, Ліповеноз, Ліпоплус, Ліпофундин МСТ/ЛСТ, Смофліпід (для новонароджених).

Жирові емульсії не можна змішувати з іншими розчинами. Збільшувати дозу потрібно повільно і поступово, уникаючи максимальних доз використання, оскільки швидкість введення жирових емульсій є сутте-

вим чинником, який впливає на їх переносимість. Моніторинг тригліцеридів ($N = 2,26$ ммоль/л) дозволяє безпечно використовувати жирові емульсії в складі ПХ.

Вітамінні розчини поділяють на водорозчинні (Солувіт) та жиророзчинні (Віталіпід) і додають до сумішей для парентерального харчування безпосередньо перед початком інфузії.

Електроліти та мікроелементи. Важливо ретельно корегувати рівні найважливіших електролітів: калію, кальцію, магнію при проведенні ПХ у дітей. При індивідуальному приготуванні сумішей для ПХ розраховану дозу електролітів додають у флакон з базовим розчином безпосередньо перед початком інфузії. Обережно слід додавати розчин глюконату кальцію через можливий осад (табл. 2).

Рекомендовані дози основних нутрієнтів для ПХ *Таблиця 2*
у дітей в залежності від віку

Нутрієнти	Одиниці виміру	Новона-роджені	1–2 роки	4–6 років	7–10 років	11–18 років
Рідина	Мл/кг	120–150	80–120	80–100	60–80	50–70
Калорії	Ккал/кг	80–105	75–90	65–80	55–70	30–55
Вуглеводи	Г/кг	8–20	8–18	8–16	8–14	6–10
Білки	Г/кг	2–3	1–2	1–2	1–2	0,8–1,5
Жири	Г/кг	0,6–3	0,6–2,5	0,5–2,5	0,5–2,5	0,4–1,8
Натрій	мЕкв/кг	2–3	1–5	1–5	1–5	60–150 мЕкв/добу
Калій	мЕкв/кг	2–3	2–4	2–4	2–4	70–180 мЕкв/добу
Кальцій	мЕкв/кг	1–2	0,5–1	0,5–1	0,5–1	10–20 мЕкв/добу
Магній	мЕкв/кг	0,25–1	0,25–0,5	0,25–0,5	0,25–0,5	10–30 мЕкв/добу

Технологія проведення ПХ

1. Інфузія розчинів для ПХ проводиться за допомогою шприцевих дозаторів або інфузоматів.
2. Не допускається додавання будь-яких медикаментів до компонентів ПХ.
3. Розчин глюкози, електролітів, амінокислот в стерильних умовах змішуються в одному флаконі (в разі використання індивідуальних

розчинів ПХ), який через спеціальний фільтр приєднується до трійника чи Y- подібного перехідника.

4. Жирова емульсія вводиться окремо через світлонепроникну систему для внутрішньовенної інфузії, яка також через спеціальний фільтр для жирової емульсії з'єднується з базовим розчином безпосередньо перед внутрішньовенним катетером.
5. Можна використовувати гепарин (не використовується у новонароджених) для підтримки прохідності катетера із розрахунку 1 ОД/ 1 мл інфузійного розчину.
6. Після перевірки прохідності катетера інфузійний розчин в асептичних умовах з'єднується з катетером.
7. На приладах для інфузії виставляється швидкість введення інфузійного розчину.

Моніторинг під час проведення ПХ:

1. Контроль маси тіла, кратність якого визначається залежно від віку: від щоденного у новонароджених до щотижневого у дітей старшого віку.
2. Клінічний огляд.
3. Моніторинг життєво важливих функцій.
4. Термометрія щоденно (табл. 3).

Таблиця 3

Клініко-лабораторний моніторинг при проведенні парентерального харчування

Лабораторний показник	Початок ПХ	Стабілізація стану
Глюкоза	щоденно	1 раз на тиждень
Електроліти	щоденно	1 раз на 2 тижні
Біохімічний профіль	1 раз на тиждень	1 раз на 2 тижні
Гематологічний профіль	1 раз на тиждень	1 раз на тиждень
Печінкові показники	1 раз на тиждень	1 раз на місяць

Ускладнення ПХ у дітей:

1. Інфекційні: контамінація розчину під час приготування і зберігання суміші для ПХ; контамінація катетерів та подовжувачів.

Для запобігання розвитку ускладнень необхідним є: ретельно дотримуватись умов стерильності процесу; використовувати спеціальні фільтри; намагатися використати мінімальну кількість з'єднань при встановленні інфузійної лінії; зміна подовжувачів для жирової емульсії та емоцій кожні 24 години; зміна подовжувачів для базового розчину кожні 72 години.

2. Метаболічні ускладнення: гіперглікеія; гіпоглікемія; електролітні порушення; метаболічний ацидоз; гіперамоніємія; гіперазотемія; непряма гіпербілірубінемія; холестатична жовтяниця; гіпертригліцеридемія; мінеральний дисбаланс.

Для запобігання цим ускладненням потрібно чітко розраховувати добову потребу в основних нутрієнтах та електролітах в залежності від віку та клінічної ситуації. На початку парентерального харчування необхідно ретельно контролювати лабораторні показники якомога частіше до стабілізації стану та захищати ємність з сумішшю від світла, бо воно індукує утворення пероксидних сполук.

Висновок

Вчасно розпочате та правильно проведене парентеральне харчування у критичних пацієнтів зменшує ризик смертності і прискорює одужання. Важливим є необхідність старанного підбору розчинів для парентерального харчування, їх правильний і точний розрахунок, метод та спосіб введення та адекватний моніторинг під час проведення з метою уникнення небажаних наслідків від самої процедури.

Парентеральне харчування — високоефективне комплексне лікування, яке задля безпеки пацієнта вимагає високого рівня пильності та відповідної кваліфікації лікарів, які проводять таку процедуру.

Список використаних джерел

1. Патриція Квін Самур і Кейті Кінг Харчування в педіатрії. 2012; 553 с.
2. Koletko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K. Guidelines Working Group. Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr gastroenterol Nutr. 2005.
3. John A. Kerner. Manual of paediatric parenteral nutrition. P365
4. Програма здоров'я матері і дитини (Швейцарія — Україна). Харчування хворих новонароджених.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

А. Г. Ципкун

Сьогодні педіатрія не має у своєму розпорядженні достатнього арсеналу лікарських засобів, офіційно дозволених до використання у дитячому віці. За даними ВООЗ, більш ніж для 2/3 дитячих захворювань досі ще не існує спеціальних педіатричних препаратів, мало даних щодо безпечності використання лікарських засобів у дітей. З більш ніж 14 тисяч зареєстрованих в Україні препаратів у педіатричній практиці регулярно застосовується не більше 150. Виробники приділяють недостатньо уваги створенню та випуску спеціальних лікарських форм препаратів для дітей різних вікових груп. Внаслідок цього практикуючі педіатри вимушені застосовувати препарати, не зареєстровані відповідним чином для використання у дітей, керуючись власним досвідом, рекомендаціями колег або екстраполювати на дитину рекомендації щодо дозування, шляхів введення, лікарської форми, тривалості лікування, показань та протипоказань, описаним в інструкції для медичного застосування таких засобів для дорослих. Тобто достатньо часто у хворих дітей використовуються засоби, які в педіатрії взагалі спеціально не досліджувались. При цьому завжди існує певний ризик, особливо якщо йдеться про використання препаратів у недоношених новонароджених або дітей молодшого віку.

Відомо, що фармакологічний ефект є результатом взаємодії між лікарським засобом та організмом і залежить як від характеристик препарату (доза, фізико-хімічні властивості, шлях введення, тривалість використання), так і від організму (вік дитини, її стать, маса тіла, расова належність, функціональний стан основних органів та систем та ін.).

Дитина — це особливий стан організму, для якого характерні морфофункціональні відмінності від організму дорослих, які можуть суттєво впливати на фармакодинаміку, фармакокінетику та токсикологію лікарського препарату. Наприклад, у дітей, особливо новонароджених та недоношених, спостерігається відносно переважання вмісту позаклітинної рідини. Якщо у дорослих та дітей старше 1 року вона складає близько

20–25%, то у доношених новонароджених — 45%, а у недоношених 60%. Це впливає на розподіл в організмі дитини як водорозчинних, так і жиророзчинних лікарських засобів.

Значно нижчий вміст жирової тканини по мірі зменшення віку дитини впливає на розподіл в організмі і водорозчинних, і жиророзчинних лікарських засобів. Через низький рівень жирової тканини у немовлят та недоношених дітей неіонізовані малополярні молекули не накопичуються у підшкірній жировій тканині, а незв'язані молекули концентруються у плазмі крові. Так, розподіл водорозчинних засобів (амікацин, ванкоміцин, парацетамол) у новонароджених майже в 2 рази перевищує такий у дітей старшого віку, розчинних (тіопентал, пропофол) — більш низький. Все це створює передумови для накопичення таких молекул у крові і можливості їх токсичного впливу на організм дитини.

Не менш важливе значення має і характерна для дітей знижена здатність лікарських засобів зв'язуватись з білками плазми, яку пояснюють зниженим рівнем у крові α -глікопротеїну, який зв'язує лікарські препарати.

Вміст альбумінів у сироватці крові дітей молодшого віку нижче, ніж у дорослих, внаслідок чого концентрація «вільних» речовин, які не можуть зв'язатись з альбумінами сироватки, вища, а отже, існує вірогідність розвитку токсичних ефектів відповідної діючої речовини препарату.

Для новонароджених, особливо недоношених, характерна морфо-функціональна незрілість нирок. Зокрема, у них, у порівнянні з дорослими, знижена на 30–50% гломерулярна фільтрація. Клубочкова фільтрація відбувається в 3 рази повільніше, а канальцева реабсорбція — у 5 разів повільніша, ніж у дітей більш старшого віку. Внаслідок цього концентраційна здатність нирок у немовлят на 50% менше, ніж у дорослих. Зниження функції нирок може приводити до накопичення деяких препаратів (цефалоспорины, аміноглікозиди, пеніциліни, фуросемід, дігосин та ін.).

Ці та інші вікові особливості функціонування видільної системи суттєво впливають на кількісні та якісні показники фармакокінетики окремих препаратів. Так, встановлено, що кліренс пеніциліну у недоношених дітей складає лише 17% від такого у дітей більш старшого віку, що потребує інших схем його призначення, враховуючи як дози, так і інтервали між введеннями на протязі доби. У ряді випадків це є підставою для заборони рекомендації використання деяких препаратів, зокрема, у неонатологічній практиці.

Оскільки лікарський засіб, який надходить до організму дитини, піддається складним метаболічним перетворенням, важливо враховувати

динаміку становлення у дитини ферментних систем, які приймають участь у такому метаболізмі.

У порівнянні з дорослими, у новонароджених та немовлят біотрансформація ліків шляхом окислення знижена. Більш низька активність глюкуронілтрансферази та естерази, які беруть участь у метаболізмі саліциламіну, хлорамфеніколу, теофіліну.

Не менш важливе значення має і факт значно нижчої активності у новонароджених, особливо недоношених, ферментних систем, які відповідають за метаболізм ксенобіотиків. У новонароджених в гепатоцитах спостерігається вкрай низька активність мікосомальних ферментів, які приймають участь у метаболізмі ліків. Як правило, їх активність починає поступово формуватись лише протягом перших тижнів і навіть років життя дитини і досягає рівнів, характерних для дорослих, у більш пізньому віці. У порівнянні з дорослими суттєво знижені також процеси гідроксилування та деметилування, які відіграють суттєву роль у процесах детоксикації ліків. Те ж саме стосується ферментних систем цитохрому — Р-450, H_2 -цитохромредуктази, активності НАДФ. Швидкість окислення за участю цитохрому Р-450, цитохрому С та НАДФ у новонароджених нижче у 2 рази у порівнянні з дорослими. Результатом низької активності глюкуронілтрансферази є зниження метаболізму адреналіну, кофеїну, серцевих глікозидів, парацетамолу, анальгіну, вікасолу.

Недосконалістю процесів мікосомального гідроксилування пояснюється більш висока чутливість дітей молодшого віку до барбітуратів короткої дії — тіопенталу, гексобарбіталу. Водночас діти толерантні до барбітуратів тривалої дії — фенобарбіталу та барбамілу.

В дитячому віці існують не лише кількісні, але і певні якісні відмінності у метаболізмі лікарських засобів. Так, наприклад, у дорослих теофілін деметилується і виводиться з організму, а у немовлят він етилюється в кофеїн, який володіє самостійною фармакологічною активністю.

Важливе значення має і шлях введення препарату, які поділяють на два види:

- 1) без порушення цілісності шкірних покривів — через рот (перорально), пряму кишку, інгаляційно, інтраназально, трансдермально;
- 2) з порушенням цілісності шкірних покривів — підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, в порожнини (брюшини, плеври, інтра-люмбально та ін.).

При виписуванні присипок та м'яких лікарських форм (мазі, креми, емульсії) через відсутність можливості точного дозування цієї лікарської форми препарату, також особливу увагу звертають на концентрацію пре-

парату, враховуючи високу всмоктуючу здатність шкіри дитини та площу поверхні тіла, на яку можна наносити мазь чи лінімент. Також приймають до уваги, що нашкірне нанесення засобу може викликати і резорбтивний, а інколи і токсичний ефект. У таких випадках вирішальне значення має концентрація лікарського засобу з врахуванням віку дитини.

У педіатричній практиці широке розповсюдження отримало ректальне введення препаратів завдяки високій здатності слизової оболонки прямої кишки всмоктувати водорозчинні препарати та відсутності можливого попереднього впливу на препарат кишкових ферментів. При ректальному введенні через нижню та середню гемороїдальну вени більшість введеного препарату надходить до нижньої порожнистої вени, обминаючи печінку і не метаболізуючись у ній, завдяки чому можна досягти більш високої концентрації в крові діючої речовини, ніж при використанні інших шляхів введення. Існує вікове обмеження застосування у дітей твердих супозиторіїв — 6 років. Інколи через пряму кишку препарат вводять за допомогою клізми, об'єм якої повинен відповідати віку дитини. Обов'язково звертають увагу на концентрацію препарату та можливість механічного та хімічного пошкодження слизової оболонки прямої кишки.

У педіатричній практиці широко використовують розчини для ін'єкцій, які мають низку переваг перед іншими лікарськими формами: швидкість дії, що особливо важливо при лікуванні ургентних станів, можливості більш точного дозування, при необхідності використовувати такий шлях введення у дітей різного віку.

Розробка безпечної та ефективної фармакотерапії захворювань для дітей потребує попереднього проведення клінічних випробувань за участю неповнолітніх, які є особливо вразливими групами пацієнтів, що вимагає більш жорстких етичних та методологічних підходів до проведення клінічних випробувань у дітей.

У 2007 р. в Європі вступили в дію дві директиви Європейського Союзу (№ 1901/2006 та 1902/2006), які стосувались педіатричних клінічних випробувань і якими встановлені вимоги до проведення таких клінічних випробувань. В цілому аналогічний документ було підписано FDA, яким в США продовжено дію двох законів, які регулювали проведення клінічних випробувань у дітей. В США Конгрес у 2003 р. прийняв «Закон про справедливість в галузі педіатричних досліджень (PREA) », у відповідності з яким виробники повинні подавати дані дитячих клінічних випробувань для всіх нових лікарських засобів, нових показань для лікування, нових дозувань, режимів дозувань та способів введення. Так як і в США, в Європі законодавство, яке вступило в дію також у 2007 р.,

пропонує виробникам лікарських засобів одночасно з поданням заявки на реєстрацію нового лікарського засобу надавати результати його педіатричних клінічних випробувань. Виконання такої вимоги передбачає стимуляцію заявника наданням додаткового 6-ти місячного терміну захисту його авторських прав.

В Україні проведення клінічних випробувань, в тому числі і у дітей, регламентується Законом «Про лікарські засоби», згідно з яким клінічні дослідження лікарського засобу у дітей не поводяться до отримання даних щодо його ефективності та безпечності у дорослих. Виняток складають лише випадки, коли досліджуваний препарат призначений виключно для лікування дитячих хвороб або орфанних (як правило спадкових) захворювань. Питома вага КВ у дітей складає 5–8% від всіх, які проводяться в Україні. Найчастіше — у дітей з епілепсією, бронхіальною астмою, деяких інфекційних та спадкових захворюваннях. При цьому першочергова увага звертається на дотриманні принципу «non posere» (не нашкодь!), який має особливе значення для педіатричної популяції як учасників клінічного дослідження. Оскільки українське законодавство у порівнянні з європейським певною мірою обмежує можливість проведення клінічних випробувань лікарських засобів у неповнолітніх та дітей, це свою чергу зменшує спектр інноваційних препаратів на фармацевтичному ринку, обмежуючи доступ маленьких пацієнтів до сучасних медичних технологій.

Попереднє проведення клінічних випробувань препаратів у дітей в подальшому дасть можливість використання фармакотерапії, заснованої на принципах доказової медицини, коли показання для призначення лікарського засобу, його дозування, шляхи та тривалість його використання підтверджені результатами відповідних контрольованих клінічних випробувань.

ПЕЛЮШКОВИЙ ДЕРМАТИТ: ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

О.М. Муквіч

*ДУ «Всеукраїнський центр материнства
та дитинства НАМН України», м. Київ*

Шкіра є найбільшим органом нашого тіла, площа її поверхні оцінюється приблизно в $1,8\text{--}2\text{ м}^2$ і є інтерфейсом з навколишнім середовищем, захищає тіло від широкого спектра зовнішніх впливів, виконує бар'єрну, терморегуляторну, імунну й сенсорну функції. Крім того, шкіра – це масивне рецепторне поле різних видів поверхневої чутливості.

Шкіра складається з епідермісу, дерми та підшкірної жирової тканини. В епідермісі розрізняють чотири шари: *basale* (базальний), *spinosum* (шипуватий), *granulosum* (зернистий), *corneum* (роговий). Основні клітинні компоненти епідермісу, кератиноцити, поступово диференціюються в корнеоцити і мігрують назовні з базального до рогового прошарку. Під епідермісом знаходиться дерма, яка представлена в основному сполучною тканиною, де беруть початок придатки шкіри, – волосяні фолікули, сальні та потові залози. Сальні залози формують більшість поверхневих себум-ліпідів (сквален, воскові та холестеринові ефіри, тригліцериди), тоді як ліпіди бар'єра рогового шару – це переважно церамід, холестерин і вільні жирні кислоти. Шари епідермісу та дерми з'єднані та механічно підтримуються дермо-епідермальною сполукою – базальною мембраною [1].

Анатомічні відмінності між шкірою немовляти та шкірою дорослої людини суттєво відрізняються. При народженні у доношених новонароджених роговий шар добре виражений, хоча поступове дозрівання триває з часом, зрештою перетворюючись на повноцінну дорослу шкіру лише у дворічному віці. Відмінними характеристиками шкіри немовляти є тонший епідермальний прошарок, дрібніші корнеоцити. З погляду на фізіо-

логію шкіри у немовлят менш розвинена бар'єрна функція, а втрата води через шкіру значно вища порівняно з дорослими. При цьому рН поверхні шкіри, який контролюється продуктами розпаду філаггріна та кислотною секрецією сальних та потових залоз, ще не сформований. У недоношених новонароджених фізіологія та функція шкіри менш розвинені в порівнянні з доношеними дітьми принаймні до 2–3 тижнів після народження, що підвищує частоту токсичності при використанні місцевих речовин у недоношених дітей.

При народженні шкіра дитини покрита первісним мастилом, яке має слаболужну реакцію та надає поверхні нейтральний рН (6,6–7,0). Цей захисний прошарок складається з води, ліпідів, білків та злущених корнеоцитів і виконує бар'єрні, зволожувальні та антимікробні функції, підтримуючи адаптацію шкіри до позаутробного середовища. Ліпіди, які містяться в первісному мастилі, діють як гідрофобний бар'єр та регулюють трансепідермальну втрату води. Мастило видаляється під час першого миття дитини, через що шкіра стає більш сухою та вразливою порівняно зі шкірою плода в період вагітності, при цьому інші важливі регуляторні процеси ще не функціонують. Тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) радить відкласти перше купання малюка на щонайменше на 24 години.

Відразу після народження починається закислення поверхні шкіри (формування кислої мантії): рН знижується до ~5.0–5.5 упродовж перших тижнів життя. Прискорений процес закислення шкіри є результатом дозрівання сальних і потових залоз, що дозволяє синтезувати жирні та органічні кислоти, амінокислоти після народження [1]. До рН-чутливих процесів належать десквамація, імунологічні реакції та організація міжклітинних ліпідів.

Вагоме значення для функціонування фізіологічних процесів та підтримці бар'єрної функції рогового шару шкіри має вміст води, так звана гідратація, яка впливає на дозрівання епідермальних та дермальних клітин, процеси лущення, експресію кератинів та білків. Однак надмірна гідратація може спричинити несприятливі ефекти, такі як порушення пластинчастої структури рогового шару.

Після видалення первісного мастила поверхня шкіри новонароджених стає більш грубою і сухою через низький вміст води. Зволоження шкіри покращується протягом наступних трьох місяців з найвищим рівнем у віці 3–12 місяців, який перевищує рівень зволоження шкіри дорослої людини. Хоча у немовлят більш висока гідратація шкіри порівняно з дорослими,

їхня здатність утримувати воду обмежена і характеризується швидкою сорбцією-десорбцією молекул води [2].

До антимікробного захисту організму залучені всі шари шкіри, в тому числі і жирова тканина. Однак, основну бар'єрну функцію з захистом організму від зовнішнього середовища, підтримкою достатнього рівня гідратації шляхом регулювання швидкості втрати води виконує, насамперед, зовнішній прошарок епідермісу – роговий. Саме на фізично міцний і хімічно інертний роговий шар припадає найбільший захист від численних екологічних стресів. Бар'єр проникності забезпечується за рахунок ліпідів міжклітинних просторів між корнеоцитами. Крім бар'єру проникності в роговому шарі існує вроджений антимікробний бар'єр, який включає антимікробні ліпіди, пептиди і білки. Поверхня шкіри має низький поверхневий рН і бідна на певні поживні речовини, що обмежує спектр мікроорганізмів, які можуть там виживати, а клітини Лангерганса, які контролюють локальне середовище, активують Т-клітин та за необхідності запускають імунну відповідь, не повністю дозріли.

Після народження поступово починається бактеріальна колонізація за умов специфічних особливостей дитячої шкіри (вищий рН, низька активність сальних залоз, більш суха поверхня). Спочатку в мікробіомі шкіри домінують фірмікути (в основному стафілококи), а в міру дозрівання шкіри починають колонізувати шкіру актинобактерії, протеобактерії та бактероїди. Нарешті, коли шкіра досягає повного дозрівання, типовими мікроорганізмами, які знаходяться на шкірі, стають фірмікути, актинобактерії, протеобактерії та гриби *Candida* [2].

Дозрівання шкіри немовляти продовжується і після народження, особливо протягом першого року життя. І лише на другому році життя шкіра немовляти більше нагадує шкіру дорослої людини.

Особливості шкіри дитини грудного віку (тонкість і вразливість епідермісу, слабо розвинений сполучний компонент дерми, ніжність і крихкість базальної мембрани) призводять до її легкої травматизації і, в сукупності з недосконалими терморегуляторною та імунною функціями, – до прискореного розвитку запальних реакцій, а саме високого ризику розвитку запалення тих ділянок шкіри, які вкриті протягом тривалого часу підгузком [2].

Шкіра покрита підгузком фактично є закритим середовищем і, таким чином, уразлива до надмірного зволоження та проліферації потенційно-патогенних мікроорганізмів. Найбільш важливими факторами ризику розвитку запального процесу в цих ділянках шкіри є: вода/волога, тертя, сеча, кал та мікроорганізми. Саме ці фактори потенційно порушують

бар'єрну функцію шкіри і, зрештою, можуть призвести до розвитку пелюшкового дерматиту (ПД).

Висипання в області підгузка є поширеною дерматологічною проблемою у дитинстві. Понад 50% популяції немовлят мають принаймні один епізод пелюшкового висипу [3]. Вважається, що сукупність дерматологічних уражень, позначених як пелюшковий дерматит, становить близько 20% серед всіх відвідувань дитячих дерматологів. Найвища поширеність ПД реєструється у віці 9–12 місяців після народження [4].

Виявлено, що область шкіри, уражена ПД, має нижчу цілісність бар'єра в порівнянні з неураженою ділянкою області підгузка, що асоціюється з підвищеною проникністю шкіри у немовлят із ПД. Зміна рН шкіри в області підгузка при ПД пояснюється створенням оклюзійного середовища, яке утримує вологу через покриття тканиною підгузка та контактом із сечею та фекальними ферментами.

Крім того, фекалії немовлят, які містять високу концентрацію травних ферментів, мають більш високу протеолітичну активність фекалій ($p < 0,01$) у немовлят (4–12 місяців) порівняно з дітьми (1–8 років). Дослідження *in vivo* показало порушення шкірного бар'єра та роздратування після нанесення фекальних концентрацій протеолітичних та ліполітичних травних ферментів (еластаза, хімотрипсин, трипсин та ліпаза) [4].

Відомо, що новонароджені виділяють сечу в середньому кожні 1–3 години. Нечаста заміна підгузка може призвести до надмірного зволоження рогового шару, а тертя між тканиною підгузка та надмірно зволоженою шкірою, особливо навколо геніталій, сідниць та шкірних складок, збільшує пошкодження рогового шару та його мацерацію. В результаті проникність шкіри збільшується.

Основною метою очищення області підгузка є видалення забруднень з поверхні шкіри без порушення бар'єра та підтримання фізіологічного рН. Належний догляд за областю підгузка включає: часту зміну, мінімізацію тертя між шкірою та підгузком, обмеження часу впливу сечі та фекалій, використання ефективних, але м'яких очищувальних засобів та застосування відновлювальних бар'єр локальних засобів [5].

Лікування ПД можна узагальнити за допомогою мнемонічного ABCDE: A – air (провітрювання), B – barrier (бар'єрні засоби), C – cleanse (очищення), D – diaper choice/usage (правильний підбір і використання підгузків), E – education (освіта батьків). Такий підхід (A–E) в основному емпіричний, оскільки існує мало подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень для визначення ефективності місцевої терапії пелюшкового висипу.

Нанесення локальних кремів на область підгузка після очищення є звичайною практикою в режимі догляду за шкірою немовлят. Місцеві продукти, призначені для дитячої шкіри, мають бути ретельно розроблені, мінімізувати використання подразнюючих/сенсibiliзуючих інгредієнтів, а також мати антимікробну дію.

Для відновлення шкірного покриву при ПД використовується антисептичний, протиалергений, загоювальний/епітелізуючий Судокрем – брендовий крем із багаторічним досвідом застосування, який має сприятливий профіль безпеки.

Діючими речовинами в складі крему є: цинку оксид 15,29% м/м, бензиловий спирт 0,39% м/м, бензилбензоат 1,02% м/м, бензил цинамат 0,15% м/м.

Оксид цинку створює захисний бар'єр, який зменшує подразнення шкіри калом і сечею та чинить в'язучу, абсорбуючу дію, а у поєднанні з іншими компонентами крему він також має протизапальний та антисептичний ефекти.

Антисептична дія оксиду цинку (ZnO) в кремі реалізується переважно через створення бар'єра та зміну мікросередовища, що пригнічує розмноження деяких бактерій. Протизапальна дія ZnO обумовлена зменшенням локального синтезу запальних медіаторів – цитокінів. Абсорбуючі властивості оксиду цинку забезпечуються поглинанням надлишкової вологи, зменшуючи мацерацію шкіри. Хімічно інертний ZnO має стабільні властивості та добре переноситься в більшості дерматологічних формул.

Всі ці характеристики дозволяють ефективно захищати шкіру від факторів навколишнього середовища та подолати ПД у немовлят, а саме:

- зменшити подразнення: ZnO утворює захисний шар на поверхні шкіри;
- зменшити почервоніння шкіри: в'язучі властивості ZnO сприяють звуженню розширених капілярів;
- зволожити шкіру: ZnO не лише підсушує шкіру, а й допомагає утримувати вологу, запобігаючи її пересушуванню;
- полегшити свербіж: ZnO ефективно зменшує свербіж при ураженнях шкіри.

Бензиловий спирт чинить помірну антисептичну та місцевоанестезуючу дію, що може зменшити дискомфорт і подразнення шкіри. Бензил бензоат має антисептичну дію, також діє як розчинна речовина.

Бензилцинамат є синтезованою речовиною з бензилового спирту та коричної кислоти, має антибактеріальний і протигрибковий ефекти.

Важливим компонентом, що входить до складу Судокрем, є оброблений чистий безводний ланолін, який складається з суміші складних воскопо-

дібних ефірів (холестерин, ізохолестерин, ергостерин), жирних кислот та вищих спиртів. Основні терапевтичні ефекти ланоліну полягають в захисті і кондиціюванні. Ланолін, який за своїми фізико-хімічними властивостями ідентичний до ліпідів шкірного сала, забезпечує добру змашувальну і бар'єрну функції, попереджує мацерацію шкіри, заспокоює та пом'якшує. Ланолін діє як емолієнт і оклюзив, що допомагає зменшити втрату вологи і, як наслідок, забезпечує м'якість та гладкість шкірних покривів. До корисних якостей ланоліну відносять також зволоження, живлення, пом'якшення та відновлення шкіри; сприяння утриманню вологи; допомога у відновленні захисного ліпідного шару; живлення рогового шару епідермісу; регенераторні властивості; створення на шкірі захисного бар'єру для захисту від негативних впливів навколишнього середовища.

Компоненти крему доповнюють один одного: бар'єрні, зволожувальні та антисептичні ефекти підтримують захист шкіри немовлят у зоні підгузка.

Крем широко застосовується в педіатричній практиці у немовлят із перших днів життя при пелюшкових подразненнях шкіри.

При пітниці Судокрем знижує частоту висипки у малюків, підсушує прищі й перешкоджає розвитку ускладнень. Використання Судокрему при алергічному дерматиті усуває свербіж і набряк, знижує почервоніння і лущення шкіри, запобігає розвитку бактеріальної інфекції.

В ретроспективному відкритому дослідженні оцінено ефективність антисептичного крему Судокрем при ПД у немовлят, засноване на реальних доказах, зібраних за допомогою онлайн-опитувальника [6]. Учасники, які використали Судокрем у минулому (n=2159), були набрані через соціальні мережі та електронну пошту. Загалом у дослідженні взяли участь 1818 респондентів, які лікували ПД протягом попередніх 6 місяців. Більше 50% респондентів відзначили зменшення проявів пелюшкового дерматиту того ж дня, коли було розпочато лікування, а протягом наступних 3 днів 94,5% респондентів повідомили про покращення ПД. З усіх суб'єктів, що відповіли на питання, 72,5% вказали, що шкіра повністю загоїлася протягом 3 днів після початку лікування, а до п'ятого дня 94,7% заявили, що шкіра повністю загоїлася.

Таким чином, пелюшковий дерматит – одне з найбільш поширених захворювань шкіри у немовлят, причиною якого є контактний дерматит, що виникає через оклюзійні підгузки і тривалий контакт з сечею і калом. В окремих випадках може розвинути супутня інфекція, викликана потенційно-патогенними мікроорганізмами. Сучасні рекомендації по

профілактиці та лікуванню ПД засновані на дотриманні правил гігієни та догляду за шкірою в ділянці підгузка.

Судокрем широко використовується в педіатрії у догляді за шкірою немовлят у зв'язку з доведеними бар'єрним, в'яжучим, підсушувальним ефектами.

Список використаних джерел

1. Annisa Rahma, Majella E Lane. Skin Barrier Function in Infants: Update and Outlook. *Pharmaceutics*. 2022;17;14(2):433.
2. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020433
3. Yael Rennert-Yuval 1, Ester Del Duca. Molecular features of normal and atopic skin in infants, children, adolescents and adults. *J Allergy Clin Immunol*.2021;148(1):148–163
4. Adalat S., Wall D., Goodyear H. Diaper dermatitis – incidence and associated factors in children treated in hospital. *Pediatr. Dermatol*. 2007;24:483–488. doi: 10.1111/j.1525–1470.2007.00499.x.
5. Stamatas GN, Tierney NK Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention and treatment. *Pediatr. Dermatol*. 2014;31:1–7. doi: 10.1111/pde.12245.
6. Ojisamola Jayeoba et all. Global perspective on the incidence, severity, and management of diaper dermatitis in neonates, infants, and young children. *J Tissue Viability*: 12.04. 2025; 34(3):100905. DOI: 10.1016/j.jtv.2025.100905
7. Martin Goldman, Imran Lodhi. Clinical focus A study based on real data evaluating the treatment of diaper rash. *British Journal of Nursing*.2016;25(8):432–9.

Для професійної діяльності медичних працівників. Матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Тева Україна». Інформація є професійною точкою зору автора. Сторони підтверджують відсутність конфлікту інтересів. Інформація про лікарський засіб Судокрем® (РП МОЗ України № UA/4451/01/01 від 24.06.2016 р.). Наказ МОЗ № 2116 від 13.12.2023. Крем для зовнішнього застосування. Дерматологічний засіб. Препарат з пом'якшуючою та захисною дією. Побічні реакції. Рідко можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, гіперемію, висипи, зміни у місці нанесення крему; допоміжні речовини, що входять до складу лікарського засобу, можуть спричинити подразнення шкіри та місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит). КОН-ТАКТИ: ТОВ «Тева Україна», 02152, м. Київ, просп. П. Тичини, 1-В, поверх 9; 0–800–502–284. SUD-UA-00227, термін дії до 04.08.2027

Sudocrem®
Судокрем

Піклування про шкіру без проблем



допомагає
при лікуванні
незначних термічних
опіків та екземи



заспокоює
подразнення та
допомагає при лікуванні
пелюшкового дерматиту

teva

Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних працівників. Інформація про лікарський засіб Судокрем® (РП МОЗ України № UA/4451/01/01 від 24.06.2016 р.). Наказ МОЗ № 2116 від 13.12.2023. Крем для зовнішнього застосування. Дерматологічний засіб. Препарат з пом'якшуючою та захисною дією. Побічні реакції. Рідко можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, гіперемію, висипи, зміни у місці нанесення крему; допоміжні речовини, що входять до складу лікарського засобу, можуть спричинити подразнення шкіри та місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит). КОНТАКТИ: ТОВ «ТеваУкраїна», 02152, м. Київ, просп. П. Тичини, 1-В, поверх 9; 0-800-502-284. SUD-UA-00215, термін дії до 28.04.2027

ПОЗАЛІКАРНЯНІ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин

Визначення

Пневмонія — це гостре інфекційно-запальне захворювання паренхіми легенів, що характеризується інфільтративними змінами легеневої тканини і дихальною недостатністю. Гостра пневмонія у дітей проявляється інфекційним ураженням альвеол, що супроводжується запальною інфільтрацією паренхіми (нейтрофілами, макрофагами, лімфоцитами тощо), а також її ексудацією, водно-електролітні та інші метаболічні порушення з патологічними зсувами є у всіх органах і системах дитячого організму.

Епідеміологія

Пневмонія залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Епідеміологія позалікарняних пневмоній (ПП) на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання захворюваності та летальності в усьому світі. За даними ВООЗ щорічно в світі діагностується 155 млн. випадків захворювання на позалікарняну пневмонію серед дитячого населення. ПП діагностується приблизно у 20 з 1000 дітей першого року життя, у 34–40 з 1000 дітей дошкільного віку, а в шкільному та підлітковому віці її частота знижується до 10 випадків на 1000 дітей. За статистикою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України на гострі ПП в Україні щорічно хворіє близько 80000 дітей. Пневмонія є частою причиною смерті дітей у віці до п'яти років у всьому світі. Так, у світі від пневмонії щорічно помирає близько 1,8 млн. дітей (ВООЗ, 2015). В Україні позалікарняна пневмонія в структурі дитячої летальності займає третє місце після перинатальної патології і вроджених вад розвитку.

Етіологія

Етіологія ПП безпосередньо пов'язана з нормальною мікрофлорою, що колонізується у верхніх відділах дихальних шляхів. Вид мікроорганізму, що викликає захворювання, залежить від умов, в яких відбулося інфікування, віку дитини, наявності супутніх захворювань, таких наприклад, як імунодефіцитний стан або аспіраційний синдром.

Діти, які відвідують дитячі заклади закритого типу (інтернати, будинки дитини), можуть мати особливий мікробний пейзаж респіраторної системи з високою частотою антибіотикорезистентності.

На відміну від дорослих етіологічна структура ВП різниться залежно від віку дитини (табл. 1).

Таблиця 1

Етіологічна структура позалікарняної пневмонії у дітей залежно від віку

Вік	Збудник
0–6 місяців	<i>E.coli</i> , <i>S.agalactiae</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>C.trachomatis</i> , віруси
6-місяців — 5 років	S.pneumoniae (70–88%) <i>H.influenzae</i> типу b (до 10%) <i>M.pneumoniae</i> (15%) <i>C.pneumoniae</i> (3–7%) Віруси
Старше 6 років	S.pneumoniae (35–40%) <i>M.pneumoniae</i> (23–44%) <i>C.pneumoniae</i> (15–30%) <i>H. influenzae</i> типу b (рідко)

Так, у новонароджених у ранньому неонатальному періоді (до 7 дня життя включно) основними збудниками є *E. coli*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*; у віці від 7 днів до 6 місяців життя — *E. coli*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *C. trachomatis* і віруси.

Пневмонії у дітей перших 6 місяців життя можна розділити на дві групи, що відрізняються за клінічними проявами і етіологією: типові пневмонії — фокальні (вогнищеві, зливні), що протікають на тлі фебрильної лихоманки, і атипові — з дифузними змінами в легенях, що протікають при субфебрильній або нормальній температурі тіла. У цієї групи типові пневмонії найчастіше розвиваються у дітей зі звичною аспірацією їжі (з рефлюксом або дисфагією), а також як перша маніфестація муковісцидозу, імунних дефектів. Основні збудники — кишкова паличка і інша грам-негативна кишкова флора, стафілококи, рідко *M. catarrhalis*. Рідше збудниками є пневмококи і *H. influenzae*, зазвичай у дітей, що мають контакт з хворим на ГРВІ. Збудником атипових пневмоній найчастіше є *C. trachomatis*, інфікуюча дитини під час пологів, значно рідше — *Pneumocystis jiroveci* (у недоношених, а також ВІЧ-інфікованих).

Пневмонії у дітей 6 місяців — 5 років найчастіше (70–88%) викликає пневмокок *S. Pneumoniae*; *H. influenzae* типу b виявляють рідше (до 10%). Цей збудник обумовлює разом з пневмококом більшість випадків пневмоній, ускладнених легеневої деструкцією або плевритом. Стафілококи

виділяють рідко. Атипові пневмонії, викликані *M. pneumoniae*, спостерігають у 15% хворих, а викликані *C. pneumoniae* — у 3–7% З вірусів в цьому віці найчастіше виявляють респіраторно-синцитіальних вірус, віруси грипу і парагрипу, рино- та аденовіруси частіше разом з бактеріальними збудниками. При змішаній вірусно-бактеріальній інфекції вірус виступає як фактор, що сприяє інфікуванню нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою.

Типові пневмонії у дітей старше 5 років, обумовленні *S. Pneumoniae*, становлять 35–40% всіх випадків, атипові пневмонії, викликані *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae* — в 23–44% і 15–30% відповідно *H. influenzae* типу b майже не виявляють. Серед *S. pneumoniae* найбільш часто причиною хвороби є серотипи 1, 6, 14 і 19.

Суттєве значення в етіології ПП мають так звані атипові мікроорганізми, на частку яких припадає від 8 до 30% випадків захворювання: *Chlamydophila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* найбільш викликають пневмонію у дітей шкільного віку.

До рідкісних (3–5%) збудників ПП відносяться: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* і *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (у хворих на муковісцидоз). Істотна частина випадків ВП (8–40%) обумовлена змішаною вірусно-бактеріальною інфекцією.

Вірусні респіраторні інфекції, і перш за все епідемічний грип, безумовно, розглядаються як провідний чинник ризику запалення легень, будучи своєрідним провідником бактеріальної інфекції.

Розвиток ПП може бути пов'язаний з новими, раніше не відомими збудниками. До них відносяться ТОРС-асоційований коронавірус, віруспташиного і свинячого грипу, метаневмовірус та ін. Водночас деякі мікроорганізми не спричиняють розвиток бронхолегеневого запалення. Їх виділення з мокротиння, скоріш за все, свідчить про контамінацію матеріалу флорою верхніх дихальних шляхів, а не про етіологічну значущість цих мікробів. До таких мікроорганізмів належать: *S. viridans*, *S. epidermidis* та інші коагулазонегативні стафілококи.

При вивченні етіології пневмонії дуже важливо врахувати факти розвитку резистентності збудників пневмонії до антимікробних препаратів. Тому резистентність патогенної флори до антимікробних препаратів є серйозною проблемою у пацієнтів із хронічними захворюваннями, які дуже часто приймають антибіотики, а також у дітей, які знаходяться у закритих колективах, і у хворих, інфікованих госпітальними штамми.

Так, останніми роками в усіх країнах світу відзначають збільшення кількості резистентних до антибактеріальних препаратів основних збуд-

ників ПП — *S.pneumoniae* та *H.influenzae*, причому досить часто вони є полірезистентними, тобто стійкими до антибіотиків трьох класів і більше. Встановлені як загальні, так і регіональні тенденції розвитку антибіотикорезистентності, які слід враховувати при розробці стратегії і тактики лікування хворих на ПП.

В Україні сьогодні проведено лише одне багатоцентрове мікробіологічне дослідження з вивчення антибіотикорезистентності *S. Pneumoniae* в регіонах країни, яке виконане за міжнародними стандартами SOAR (Survey of Antibiotic Resistance). Згідно з цим дослідженням важливою проблемою є розповсюдження серед пневмококу штамів зі зниженою чутливістю до пеніциліну. За даними літератури в деяких країнах стійкість пневмококу до пеніциліну сягає 60% штамів, причому багато з них є полірезистентними. Резистентність пневмококу до пеніциліну звичайно асоціюється зі стійкістю до цефалоспоринів I–II покоління, тетрациклінів, котримоксазолу. Водночас зберігають активність цефалоспорины III–IV покоління.

Дані моніторингу резистентності клінічних штамів *S. pneumoniae* в Україні, отримані в рамках міжнародного багатоцентрального дослідження SOAR, свідчать про те, що рівень стійкості пневмококу до пеніциліну не перевищував 13%, в більшості випадків виявляли помірностійкі штами. Всі штами пеніцилінорезистентного пневмококу зберігали чутливість до амоксициліну/клавуланату та цефтриаксону. Стійкість *S. pneumoniae* до макролідів не перевищувала 12%.

Високу активність щодо *S. pneumoniae* в Україні зберігали респіраторні фторхінолони. За результатами отриманих даних, в нашій країні існує лише одна серйозна проблема щодо чутливості пневмококів до антибактеріальних засобів — їх стійкість до ко-тримоксазолу (90,3% штамів). До всіх інших антибіотиків у пневмококів зберігається досить висока чутливість. З усіх пневмококів, які було виділено в дослідженні, полірезистентність виявлена у 3% штамів. При цьому всі полірезистентні штами зберігали чутливість до захищених амінопеніцилінів та респіраторних фторхінолонів.

Нині в Україні немає значних загроз щодо стану резистентності основних збудників ПП до антибактеріальних препаратів. Водночас низька чутливість *S. pneumoniae* та *H. influenzae* до ко-тримоксазолу свідчить про необхідність повної відмови від емпіричного застосування цього антибіотика у хворих із ПП.

Патогенез

Як вже відзначалось, пневмонія відноситься до інфекційних захворювань. Виділяють чотири шляхи інфікування, які з різною частотою

зумовлюють розвиток пневмонії: аспірація вмісту ротоглотки; вдихання аерозолу, що містить мікроорганізми; гематогенне поширення мікроорганізмів з позалегеневого вогнища інфекції, безпосереднє поширення інфекції з уражених тканин сусідніх органів або внаслідок інфікування проникаючих ран грудної клітки.

Аспірація вмісту ротоглотки — основний шлях інфікування респіраторних відділів легень при ПП. За нормальних умов низка мікроорганізмів, наприклад *S. pneumoniae*, можуть колонізувати ротоглотку, але нижні дихальні шляхи залишаються при цьому стерильними.

Мікроаспірація вмісту ротоглотки — фізіологічний феномен, який відбувається у 40–50% здорових дітей під час сну. Однак кашльовий рефлекс, відрегульований механізм мукоциліарного кліренсу, антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів і секреторних імуноглобулінів забезпечують елімінацію інфікованого секрету з нижніх дихальних шляхів та їх стерильність. У разі порушення цих механізмів «самоочищення» трахеобронхіального дерева, наприклад, при респіраторній вірусній інфекції, коли порушується функція війок епітелію бронхів та знижується фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів, створюються сприятливі умови для розвитку пневмонії. В окремих випадках самостійним патогенетичним фактором може бути велика кількість мікроорганізмів або проникнення до респіраторних відділів легень навіть поодиноких високовірулентних мікроорганізмів, стійких до дії захисних механізмів макроорганізму.

Інгаляція аерозолу, який містить мікроорганізми, — менш поширений механізм розвитку ПП і має основне значення при інфікуванні облігатними мікроорганізмами, наприклад *Legionella spp.*

Ще менше значення (за частотою виявлення) мають гематогенне (наприклад, *Staphylococcus spp.*) та безпосереднє поширення збудника з вогнища інфекції.

З урахуванням наведених особливостей патогенезу ПП доведено, що етіологія захворювання пов'язана перш за все з мікрофлорою верхніх дихальних шляхів. Серед численних видів мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи, тільки деякі (з підвищеною вірулентністю) здатні у разі проникнення до респіраторних відділів легень зумовлювати розвиток запальної реакції навіть при мінімальних порушеннях захисних механізмів.

У патогенезі пневмонії розрізняють кілька послідовних фаз розвитку патологічного процесу (В. Г. Майданник).

- I фаза — проникнення мікроорганізмів та первинної альтерації;

- II фаза — активація процесів неспецифічного запалення;
- III фаза — активація процесів вільнорадикального окислення;
- IV фаза — порушення патофізіологічних механізмів регуляції дихання;
- V фаза — дихальна недостатність і порушення недихальних функцій легенів;
- VI фаза — метаболічні і функціональні порушення органів і систем.

В першій фазі патогенезу відбувається проникнення збудника пневмонії у легеневу тканину інгаляційним, бронхогенним, гематогенним і лімфогенним шляхами. Віруси, що проникають у покривний епітелій бронхів, викликають первинну альтерацію (пошкодження) війчастих і бокаловидних клітин. Це призводить до порушення механізму очищення та мукоциліарного кліренсу (гіперсекреції в'язкого трахеобронхіального секрету) бронхів та розвитку обструкції. Крім того, віруси порушують функції нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів, тим самим пригнічують місцевий імунний захист. Ці механізми полегшують проникнення бактерій до вогнища запалення.

Друга фаза патогенезу — стадія неспецифічного запалення. Первинна альтерація активує систему комплементу за альтернативним шляхом. Це призводить до часткового бактеріолілізу, підвищення проникливості капілярів і активної міграції поліморфно-ядерних лейкоцитів і нейтрофілів до вогнища запалення (хемотаксис).

Інфільтрація поліморфно-ядерних лейкоцитів приводить до виділення великої кількості лізосомальних ферментів (еластаза, колагеназа, протеаза і супероксид-аніон), які знищують фагоцитовані мікроорганізми, що проникли в епітеліальну клітину, і призводить до вторинної альтерації легеневої тканини і розширення зони пошкодження. У подальшому за альтерацією розвивається ексудація з наступним розвитком набряково-запальних змін у бронхах (обструкція набряково-запального ґенезу), інтерстиціальній та альвеолярній тканинах. У результаті пошкодження стінок легневих капілярів, перш за все їх базальної мембрани, в альвеоли проникає ексудат з високим вмістом білків і формених елементів крові, утворюється запальна інфільтрація паренхіми легенів.

У третій фазі захворювання спостерігається активація перекисного окислення ліпідів, що приводить до окислення ненасичених жирних кислот клітинних мембран і фосфоліпідів сурфактанта, який вистилає внутрішню поверхню альвеол. Дефіцит сурфактанта знижує поверхневий натяг альвеол, підвищує транссудацію рідини до альвеол і порушує газообмін.

У четвертій фазі патогенезу подальше прогресування захворювання пов'язане з порушенням центральної регуляції дихання, вентиляції легенів, транспорту кисню через альвеолярно-гемічний бар'єр, перфузії легенів і тканинного дихання. Зрештою це приводить до диспное, гіпоксії і гіпоксемії, а надалі — до формування дихальної недостатності.

У п'ятій фазі патогенезу пневмонії у результаті раніше розвинутої обструкції дихальних шляхів, альтерації і альвеолярної ексудації, порушення дифузії газів і гемодинаміки в легенях формується дихальна недостатність. У цій фазі патогенезу спостерігається порушення недихальних функцій легенів (очисна, імунна, екскреторна, метаболічна, гемодинамічна, секреторна, регуляції водно-електролітного балансу тощо).

Наслідки порушення цих численних функцій виявляються у наступній, шостій фазі патогенезу захворювання, яку називають фазою метаболічних і функціональних порушень органів і систем організму. Для цієї фази характерна розгорнута клінічна картина захворювання з порушенням численних біохімічних і фізіологічних процесів, функціонального стану органів і систем організму.

Складний і багатоступеневий патогенетичний механізм обумовлює різноманітність клінічної картини пневмонії і необхідність виділення різних класифікаційних груп захворювання.

Патоморфологія

Незважаючи на певні відмінності залежно від причини, морфологічні зміни при позалікарняній пневмонії мають низку загальних рис. Здебільшого уражаються базальні відділи легень двох сторін, які при розтині мають сірий або сіруватий колір.

При гістологічному дослідженні виражається типове гостре запалення з ексудацією. Бактеріальні пневмонії мають морфологічні особливості залежно від виду інфекційного агента, що їх викликає при стафілококовій пневмонії. Запалення локалізується в IX і X сегментах легені, де знаходяться вогнища нагноєння і некрозу. По периферії вогнищ некрозу розвивається серозно-геморагічне запалення. Стрептококова пневмонія перебігає гостро, можливі некроз стінки бронхів, утворення абсцесів. В альвеолах відзначають скупчення ексудату, в якому виявляють слиз, багато нейтрофілів, макрофаги, еритроцити, злущений альвеолярний епітелій; інколи визначається невелика кількість фібрину. Ексудат розподіляється нерівномірно: в одних альвеолах його багато, в інших — мало. Міжальвеолярні перегородки просочуються клітинним інфільтратом.

Пневмонія має деякі особливості у різні вікові періоди. У новонароджених при пневмонії на поверхні альвеол нерідко утворюються так звані гіалінові мембрани, які складаються з ущільненого фібрину. В ослаблених дітей до 1–2 років вогнища запалення локалізуються здебільшого в задніх, прилеглих до хребта і не повністю розправлених після народження відділах легень (II, VI і X сегменти). Така пневмонія називається *паравертебральною*. Завдяки добрій скоротливій спроможності легень і дренажній функції бронхів, багатства легень лімфатичними судинами вогнища пневмонії у дітей легко розсмоктуються.

Класифікація

Класифікація пневмонії у дітей (табл. 2) затверджена на XII з'їзді педіатрів України (2010).

За походженням:

— *Позалікарняна (амбулаторна)* — гостра пневмонія, що виникла у дитини у звичайних домашніх умовах.

— *Нозокоміальна (госпітальна)* — пневмонія, що розвинулась після 48 годин перебування дитини в стаціонарі за умови відсутності будь-якої інфекції на момент вступу хворого до стаціонару або протягом 48 годин після виписки.

— *Вентиляційна* — пневмонія, що розвивається у хворих, яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ). Залежно від часу розвитку вентиляційні пневмонії бувають: ранні (виникають у перші 4 доби на ШВЛ) і пізні (пізніше 4 діб на ШВЛ).

— *Внутрішньоутробна (природжена)* — пневмонія, що виникає в перші 72 години життя дитини.

— *Аспіраційна* — пневмонія, що виникає у хворих після документованого епізоду масивної аспірації або у хворих, які мають фактори ризику для розвитку аспірації.

За клініко-рентгенологічною формою:

— *Вогнищева* — варіант перебігу, при якому запальні інфільтрати на рентгенограмі мають вигляд окремих дрібних вогнищ.

— *Сегментарна* (моно-, полісегментарна) — інфільтративні тіні на рентгенограмі збігаються з анатомічними межами сегмента (або сегментів).

— *Лобарна (крупозна)* — запальне ураження легеневої тканини в межах однієї частки легені.

— *Інтерстиціальна* — ураження легенів з локалізацією патологічного процесу переважно в інтерстиційній тканині.

Класифікація пневмонії у дітей
(Антипкін Ю. Г., Майданник В. Г., Лапшин В. Ф.), 2010

Походження	Клініко-рентгенологічна форма	Локалізація	Ускладнення	Ступінь тяжкості	Ступінь ДН	Перебіг
Позалікарняна (амбулаторна)	Вогнищева	Однобічна (ліво-чи право-бічна;	Неускладнена	I	ДНІ	Гострий (до 6 тижнів)
Нозокоііальна (госпітальна)	Сегментарна	бічна; вказати сегмент(и) чи частку)	Ускладнена: токсичні; кардіореспіраторні; циркуляторні; гнійні;	II	ДНII	Затяжний (від 6 тижнів до 8 міс.)
Вентиляційна: – рання; – пізня.	Лобарна (крупозна)	Двобічна (вказати сегмент(и) чи частку)	легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс);	III	ДНIII	
Аспіраційна	Інтерстиціальна		позалегеневі (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит та ін.)	IV		
При імунodefіциті				V		
Внутрішньоутробна (природжена)						

За локалізацією:

— **Однобічна:** лівобічна, правобічна; вказати сегмент(и) чи частку.

— **Двобічна:** вказати сегмент(и) чи частку.

За ступенем тяжкості:

Дуже важливо, що у представленій класифікації використана шкала тяжкості пневмонії, яка запропонована групою американських вчених. Згідно з цією шкалою на першому етапі надання медичної допомоги можна обґрунтувати рівень медичної допомоги хворого.

Оцінка тяжкості визначається вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання (табл. 3 і 4).

Ступінь дихальної недостатності (ДН): I, II, III

Ускладнення:**Неускладнена**

— **Ускладнена:** токсичні; кардіо-респіраторні; циркуляторні; гнійні; легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); поза легеневі (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит).

Таблиця 3

Шкала тяжкості пневмонії у дітей (Fine et al., 1997)

Ступінь тяжкості	Кількість балів	Ризик летальності (%)	Рекомендації щодо місця надання допомоги
I	<50	0.1	Амбулаторно
II	51–70	0.6	Амбулаторно
III	71–90	2.8	Госпіталізація (короткочасна)
IV	91–130	8.2	Госпіталізація
V	>130	29.2	Госпіталізація

Таблиця 4

Індекс тяжкості пневмонії у дітей

Клінічні ознаки		Лабораторні ознаки	
Ознака	Бали	Ознака	Бали
< 6 міс	+25	Лейкоцитоз	+10
> 6 міс – 3 роки	+15	Лейкопенія	+20
3-15 років	+10	Анемія	+10
Супутні захворювання:		pH <7,35	+30
BBC*	+30	BUN >11 ммоль/л	+20
Гіпотрофія	+10	Hct <30%	+10
Патологія нирок	+10	SaO ₂ <90%	+20
Імунодефіцитний стан	+10	КВП	+20
Порушення свідомості	+20	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі	+15
Задишка	+20	ІТШ	+40
Ціаноз	+15	Плевральний ексудат	+30
Біль в грудній клітці	+10	Деструкція	+50
Токсична енцефалопатія	+30		
Температура тіла >39 або <36 °C	+15		
Тахікардія	+10		

* BBC — вроджена вада серця; КВП — кардіоваскулярні порушення; BUN — залишковий азот; ІТШ — інфекційно-токсичний шок; Hct — гематокрит.

Приклад формулювання діагнозу:

Гостра позагоспітальна лівобічна вогнищева пневмонія, неускладнена,
II ступінь тяжкості, ДН I.

Гостра позагоспітальна правобічна нижньодольова пневмонія, ускладнена плевритом, IV ступеня тяжкості, ДН II.

A1.2. Коди стану або захворювання**Шифр МКХ –10:**

J12.— вірусна пневмонія, не класифікована в інших рубриках;

J12.0 — аденовірусна пневмонія;

J13.— пневмонія, що викликана *Streptococcus pneumoniae*;

J14.— пневмонія, що викликана *Haemophilus influenzae*;

J15.— бактеріальна пневмонія, не класифікована в інших рубриках;

J15.0 — викликана *Klebsiella pneumoniae*;

J15.1 — викликана *Pseudomonas*;

J15.2 — викликана стафілококом;

J15.3 — викликана стрептококом гр. B;

J15.4 — викликана стрептококами;

J15.5 — викликана *Escherichia coli*;

J15.6 — викликана іншими Гр. «-» бактеріями;

J15.7 — викликана *Mycoplasma pneumoniae*;

J15.8 — інші бактеріальні пневмонії;

J15.9 — бактеріальна пневмонія не уточнена;

J16.— пневмонія, викликана інфекційними агентами, не класифікована в інших рубриках;

J16.0 — викликана хламідіями;

J16.8 — викликана іншими уточненими інфекційними агентами;

J17.— пневмонія, при хворобах, класифікована в інших рубриках;

J18.— пневмонія без уточнення збудника;

J18.0 — бронхопневмонія;

J18.1 — дольова пневмонія;

J18.2 — гіпостатична;

J18.8 — інша форма;

J18.9 — не уточнена.

Клінічна діагностика

Діагностика ПП ґрунтується на виявленні **загальних** (слабкість, адинамія, зниження апетиту, серцебиття, лихоманка) та **локальних респіраторних** (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) **симптомів**, а також фізикальних даних (притуплений або тупий перкуторний

звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації). Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. Весь цей симптомокомплекс не є специфічним для ПП, але достатній для встановлення попереднього клінічного діагнозу. Однак приблизно у 20% хворих об'єктивні ознаки ПП можуть відрізнятися від типових або ж бути відсутніми.

За даними ВООЗ, предикторами пневмонії у дітей (специфічність 95%) є лихоманка більше $t > 38^{\circ}\text{C}$ більше 3 днів, ціаноз та наявність більше однієї ознаки респіраторного дистресу: задишка > 60 хв. — у дітей до 2 місяців; > 50 хв. — у дітей від 2 до 12 місяців; > 40 хв. — у дітей від 1 до 5 років; > 30 хв. — у дітей старше 5 років. За відсутності бронхообструкції — кашель; гра крил носу (у дітей раннього віку); фізикальні зміни.

Еквівалентом задишки у новонароджених, недоношених і дітей перших місяців життя є ритмічне ворухіння губами, кивання головою у такт дихання, піна біля рота, напруження крил носа та видиху, вздуття грудної клітки.

При об'єктивному обстеженні лікар відзначає: фізикальні ознаки утілення легеневої тканини; пальпаторно — ретракція грудної клітки і посилення головою тремтіння; перкуторно — локалізоване вкорочення перкуторного звуку; аускультативно-ослаблене дихання, локальна крепітація або асиметрія вологих звучних хрипів.

Слід також пам'ятати, що для атипичних ПП характерно: поступовий початок; помірно виражений інтоксикаційний синдром; сухий кашель; наявність неспецифічних респіраторних симптомів; сухі свистячі хрипи.

Варіанти перебігу пневмонії:

Неускладнена позалікарняна пневмонія. Неускладнений перебіг пневмонії спостерігається у більшості хворих і характеризується гладким перебігом. Динаміка основних клініко-рентгенологічних симптомів у більшості хворих: нормалізація температури тіла в перші дві доби, зникнення фізикальних симптомів протягом 7 днів і рентгенологічних даних за 2–3 тижні.

Ускладнена позалікарняна пневмонія. Симптоми при неускладненій і ускладненій пневмонії ідентичні, але при останній частіше спостерігаються: тривала лихоманка, що зберігається більше 5 днів, незважаючи на зміну антибактеріальній терапії через 48 годин від початку лікування; інтенсивне укорочення перкуторного звуку, бронхіальне дихання, відсутність хрипів у зоні ураження.

При цьому варіанті пневмонії, незважаючи на появу високоактивних антибактеріальних препаратів, проблема легенево-плевральних ускладнень зберігається. Найбільш часто ускладнену ПП викликають серотипи пневмококу 1, 3, 9 і 14, а також *S.aureus*, *H.influenzae* типу b, *S.haemolyticus*, і розвиваються вони найчастіше у дітей раннього віку.

У структурі ускладнень пневмонії у дітей найбільш часто (у 83,1%) спостерігається плеврит, який у 52,9% передував гострій легеневій деструкції.

Сінпневмонічний плеврит частіше спостерігається при пневмоніях, викликаних майже будь-якими бактеріями в перші 5 днів пневмонії. На його розвиток вказує лихоманка, незважаючи на адекватну АБТ. Залежно від збудника захворювання він може бути фібринозним, серозно-фібринозним і гнійним. Метапневмонічний плеврит виникає зазвичай при пневмококовій інфекції. Критерії метапневмонічного (імуноопосередованого) плевриту: рецидив лихоманки 1–2 днів, нормальної температури тіла або її збереження на тлі адекватної АБТ. Лихоманка зберігається протягом 7–12 днів і рефрактерна до терапії, що проводиться. Симптоми серозно-фібринозного плевриту (зазвичай після 7-го дня хвороби): лейкоцитоз $>15\,000$ з поступовим зниженням, прискорене ШОЕ >40 мм/год.

Діагностика плевриту можлива не тільки рентгенологічно, а і за допомогою ультразвукових методів. Лікування — терапія основного захворювання.

Розвиток абсцесу легенів (АЛ) супроводжується тяжким станом, високою лихорадкою, що зберігається понад 5 діб, сірим відтінком шкіри, стогнучим диханням, лейкоцитозом і підвищеною ШОЕ.

Піопневмоторакс характеризується найбільшим впливом у зв'язку з розвитком синдрому внутрішньої напруги. Для клінічних проявів характерно: ціаноз носогубного трикутника, поверхнєве дихання з задишкою до 60–80 в 1 хв. Відзначається виражене зниження дихальних екскурсій на стороні поразки. Дихання значно ослаблено. На R-грамі грудної клітини в плевральній порожнині визначається значна кількість повітря і рівень рідини і зміщення середостіння. Зазвичай піопневмоторакс розвивається на 7–15-й день захворювання.

Найбільш тяжкий варіант високого фатального ризику при ПП — бактеріємія з розвитком інфекційно-токсичного (бактеріального) шоку, який спостерігається не більш як в 1%. Ознаки інфекційно-токсичного (бактеріального) шоку при пневмонії: розлад периферичної гемодинаміки, мармуровість, акроціаноз, зниження діурезу, частота дихання істотно перевищує вікову норму; зниження сатурації менше 92% або $PaO_2/FiO_2 <250$, порушення свідомості, лейкоцитоз або «лейкопенія, тромбоцитопенія».

Інструментальні методи дослідження

Найбільш важливим діагностичним дослідженням хворих на ПП є **рентгенографія органів грудної клітки**, яку необхідно виконувати в двох проекціях (пряма та бокова) з метою підвищення інформативності цього методу обстеження. При невідомій локалізації запального процесу доцільно виконувати знімок у правій боковій проекції. В практичній роботі повноформатна плівкова рентгенографія може бути замінена крупнокадровою флюорографією або цифровою флюорографією, яка в таких випадках виконується в аналогічних проекціях. Рентгеноскопія нині не є обов'язковою і, тим більше, первинною методикою рентгенологічного дослідження хворих на пневмонію.

Рентгенологічне дослідження слід проводити на початку захворювання і не раніше ніж через 14 днів після початку антибактеріальної терапії. Воно може бути виконане і в більш ранні терміни при виникненні ускладнень або суттєвій зміні клінічної картини захворювання.

Діагностика пневмонії майже завжди передбачає виявлення локального ущільнення (затемнення, інфільтрація) легеневої тканини у поєднанні з відповідною симптоматикою інфекції нижніх дихальних шляхів. За відсутності симптому ущільнення легеневої тканини рентгенологічний висновок про наявність пневмонії неправомірний. Зміни легеневого малюнку без інфільтрації легеневої тканини виникають при інших захворюваннях легень. Найчастіше це відбувається в результаті порушень легеневого кровообігу і балансу позасудинної рідини в легенях, проте ці порушення самі по собі не є ознакою пневмонії, в тому числі і інтерстиційної. Цінність рентгенологічного дослідження полягає не тільки в самому факті візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто у верифікації діагнозу пневмонії (як правило, за наявності відповідних клінічних ознак), а й в оцінці динаміки патологічного процесу та повноти одужання. Крім того, рентгенографія дає можливість проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями.

Варто пам'ятати, що помилково негативні результати рентгенологічної пневмонії спостерігаються при ранній стадії захворювання, нейтропенії, а також при пневмоніях, що викликані *Pneumocystis carini*. У цих випадках необхідно повторити рентгенологічне дослідження через 24 години.

Виявлення запальних змін у легеневій тканині залежить від виду методики рентгенологічного дослідження і правильності її виконання. Найбільш **інформативною методикою є комп'ютерна томографія (КТ)**. Показаннями до її застосування є:

- відсутність змін в легеневи́х полях на рентгенівських знімках або ці зміни опосередковані (наприклад, зміна легеневого малюнку) у пацієнта з очевидною клінічною симптоматикою пневмонії;
- наявність нетипових для пневмонії змін за даними рентгенологічного дослідження хворого з підозрою на пневмонію (за клінічними ознаками);
- рецидивуюча пневмонія, при якій інфільтративні зміни виникають у тій же частці (сегменті), що і в попередньому епізоді захворювання;
- пневмонія з затяжним перебігом, при якій інфільтративні зміни у легеневій тканині зберігаються довше ніж протягом одного місяця.

Основними видами пневмонії за результатами рентгенологічного дослідження є: плевропневмонія, бронхопневмонія та інтерстиційна пневмонія. Рентгенологічна картина ПП не має кореляції з її етіологією, ступенем тяжкості клінічного перебігу і не дозволяє визначити прогноз захворювання. Окремі особливості рентгенологічної картини пневмонії не слід використовувати для визначення етіології захворювання.

Найбільш частими ускладненнями ПП, що виявляють при рентгенологічному дослідженні, є ексудативний плеврит та абсцес. У виявленні плеврального випоту провідну роль відіграють поліпозиційна рентгеноскопія та ультразвукове дослідження (УЗД). Для встановлення ознак деструкції легеневої тканини доцільно застосовувати КТ або рентгенографію в динаміці. Тривалість зворотного розвитку пневмонії може відрізнятися у широкому діапазоні, але зазвичай складає 3–6 тиж. Рентгенологічні прояви ПП із затяжним перебігом зберігаються більш тривалий час, ніж клінічні симптоми, проте вони не є підставою для подовження або завершення антибіотикотерапії.

Ультразвукове дослідження (УЗД). При гострій пневмонії в зоні запальної інфільтрації альвеоли заповнюються ексудатом, внаслідок чого виникає набряк, посилюється кровонаповнення, легкість легеневої тканини знижується, ущільнюється легенева паренхіма. Ці зміни дозволяють візуалізувати змінену легеневу тканину, визначати локалізацію, протяжність, структуру, виявляти можливі ускладнення (деструкція, плевральний випіт, ателектаз), проводити динамічний моніторинг за перебігом захворювання в процесі лікування і після клінічного одужання.

При вогнищевій формі пневмонії на ехограмі можлива візуалізація вогнища інфільтрації у вигляді утворення неправильної, ближче до округлої, форми або «ефекту посилення реверберацій». Останній відзначається також і при гострих бронхітах і ГРВІ, тобто він не є специфічною ознакою вогнищевої пневмонії. Виникнення цього феномена пов'язане

з посиленням лімфотоку, що супроводжує всі ці захворювання, та проходженням ультразвукового променя через розширену поверхневу лімфатичну мережу, що об'єднує лімфатичну систему вісцеральної плеври і кортикального шару легень, з підвищеним кровонаповненням субплеврально розташованих кровоносних судин.

При вогнищево-зливної формі пневмонії при УЗД в гострій фазі візуалізується ізо- або гіпоехогенне утворення з чіткими контурами неправильної або пірамідальної форми, з ефектом посилення дистального контура. Ехоструктури залежать від ступеня і рівномірності зниження пневматизації легеневої паренхіми у вогнищі запалення. У разі різкого зниження пневматизації ехогенність інфільтрату підвищується, структура стає однорідною. Безповітряні ділянки легеневої тканини при пневмоніях, за винятком прикореневої локалізації, вдається візуалізувати в 100% випадків. У гострій фазі захворювання у 50% хворих візуалізується феномен «повітряної бронхограми», який є позитивною прогностичною ознакою, що свідчить про тенденцію до відновлення легкості легеневої тканини. При доплерівському картуванні в ураженому фрагменті простежується судинний малюнок, виявляються ділянки ішемії легеневої тканини, що свідчить про інфільтративну стадію захворювання та максимальну загрозу формування вогнищ деструкції. За наявності такої ехографічної картини ультразвуковий контроль доцільно проводити із частотою 1 раз на 2 дні. У 30% хворих при ураженнях часток виявляються набряк прилеглої плеври і потовщення плевральних листків.

Перше УЗД дослідження легенів і плевральних порожнин доцільно проводити дітям з тяжкими пневмоніями і плевропневмонією відразу при надходженні до стаціонару, безпосередньо після виконання стандартного рентгенологічного дослідження легень у 2 проекціях. У період реконвалесценції при формуванні фібринотораксу проводити ехографічне дослідження легенів доцільно 1 раз в 10 днів.

Результати проведених досліджень свідчать, що комплексне УЗД є методом вибору в оцінці патологічних змін у легенях і в плевральних порожнинах у дітей, при цьому показники діагностичної ефективності методу при пневмоніях складають: чутливість — 93–98% специфічність — 80–97,7%.

Пульсоксиметрія повинна проводитися всім дітям з підозрою на пневмонію та гіпоксемію. Наявність гіпоксемії має бути підставою для прийняття рішень щодо госпіталізації хворого, подальшого діагностичного обстеження та обсягу лікування.

Мікробіологічне дослідження при ПП спрямоване на виявлення збудника захворювання в матеріалі, отриманому з вогнища інфекції. Матеріал для дослідження необхідно забирати до початку антибактеріальної терапії. Проте, незважаючи на труднощі, пов'язані з проведенням мікробіологічного дослідження у повному обсязі, необхідність проведення такого дослідження не повинна призводити до зволікання з призначенням антибактеріальної терапії.

Стандартними методами дослідження є бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння та засів мокротиння, яке отримане при глибокому відкашлюванні. Високу діагностичну цінність має матеріал, який отриманий під час проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та бронхоскопії, з використанням «захищених» щіток. Водночас матеріал, що отриманий при транстрахеальній аспірації, має нижчу діагностичну цінність, а мазки з інтубаційних трубок, зіва і трахеостоми взагалі малоінформативні.

Під час **збору та дослідження мокротиння** слід дотримуватись таких **правил**:

- мокротиння необхідно збирати до початку антибактеріальної терапії, краще вранці до їжі, після ретельного полоскання порожнини рота кип'яченою водою;
- пацієнт повинен бути проінструктований щодо необхідності отримання для дослідження вмісту нижніх дихальних шляхів, але не рото- або носоглотки;
- мокротиння необхідно збирати в стерильні контейнери; термін зберігання мокротиння в контейнерах не повинен перевищувати 1–2 год. при кімнатній температурі.

Перед початком мікробіологічного дослідження мокротиння необхідно провести бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Грамом. За наявності в мазку менше 25 лейкоцитів та більше 10 епітеліальних клітин в полі зору (при дослідженні не менше 8–10 полів зору при 22-кратному збільшенні) подальше дослідження недоцільне, оскільки у такому випадку з високою вірогідністю можна стверджувати, що матеріал, який вивчають, є вмістом ротової порожнини.

Виявлення у мазках значної кількості грам-негативних або грам-позитивних мікроорганізмів з типовою морфологією (грам-позитивні ланцетовидні диплококи — *S. pneumoniae*; скупчення грам-позитивних коків у вигляді грон — *S. aureus*, грам-негативні кокобацили — *H. influenzae*) може бути орієнтиром у виборі препаратів для призначення емпіричної антибіотикотерапії.

Діагностичну цінність результатів мікробіологічного дослідження мокротиння оцінюють як високу, якщо кількість виявленого в ньому потенційного збудника захворювання становить 10⁶ колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл або більше. Інтерпретацію результатів бактеріоскопії та засіву мокротиння слід проводити з урахуванням клінічних даних.

Інвазивні методи діагностики слід застосовувати в разі тяжкого перебігу захворювання, неможливості отримати придатні для дослідження зразки мокротиння, за підозри на туберкульоз легень при відсутності продуктивного кашлю, при аспірації сторонніх тіл у бронхи. Серед таких методів найбільш розповсюдженими є: фібробронхоскопія з БАЛ або «захищеною» браш-біосією слизової оболонки бронхів. Можна використовувати спеціальні катетери, які дозволяють проводити БАЛ без фібробронхоскопу (міні-БАЛ). Застосування інвазивних методів дослідження є доцільним у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень.

Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові. Вірогідність позалікарняної пневмонії бактеріальної етіології у дітей досить висока за наявності лейкоцитозу (особливо понад 20х10⁹/л), нейтрофілозу та прискореної ШОЕ, особливо коли це пов'язується з лихоманкою вище 39 °С, але цей зв'язок не був зареєстрований у всіх дослідженнях. При атипових позалікарняних пневмоніях: лімфоцитоз, еозинофілія (при хламідійній пневмонії), прискорена ШОЕ.

— *Показники гострої фази запалення*, такі як ШОЕ, концентрація С-реактивного протеїну (СРП), концентрація сироваткового прокальцитоніну, не можуть бути використані для визначення вірусних та бактеріальних причин позалікарняної пневмонії.

— *Визначення показників гострої фази запалення:* підвищення рівня СРП, прокальцитоніну, сілових кислот має не так діагностичне значення, як може бути показником ефективності лікування.

Серологічна діагностика ПП, що спричинена *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* і *L. pneumophila*, не розглядається як обов'язковий метод дослідження, оскільки з урахуванням необхідності дворазового дослідження сироватки крові (в гострий період захворювання та в період реконвалесценції — через декілька тижнів від початку захворювання) — це переважно епідеміологічний, а не клінічний рівень діагностики. Крім того, багато комерційних тест-систем, що доступні для діагностики цих інфекцій, характеризуються низькою відтворюваністю результатів.

Останнім часом отримали розповсюдження імунохроматографічні тести (прості експрес-тести) з визначенням антигенів таких збудників, як

L. pneumophila (1-й серотип) та *S. pneumoniae* в сечі, вірусів грипу А і В, аденовірусу та риносинтиціального вірусу в змивах з носоглотки.

Сьогодні досить швидко розповсюджується новий метод діагностики інфекційних захворювань — **полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)**. Можна використовувати класичну або звичайну ПЛР, ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), мультиплексну ПЛР, ПЛР з детекцією продукту ампліфікації в реальному часі. Цей метод може бути перспективним для виявлення таких збудників, як *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae*, а також респіраторних вірусів, в тому числі вірусу грипу А (H1N1–Каліфорнія).

Диференціальна діагностика

При проведенні диференціальної діагностики ПП діагностична схема при першому огляді дитини з гострим респіраторним захворюванням представлена в табл. 5.

На підставі аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу позалікарняних пневмоній у дітей були розроблені диференціально-діагностичні ознаки захворювання залежно від виду збудника (В. Г. Майданник, Durbin, Stille, 2008), табл. 6.

Вірусні пневмонії виникають у хворих з гострими респіраторними вірусними інфекціями. Віруси ушкоджують епітелій бронхів, пригнічують місцевий імунітет легень (Т-клітинний дефіцит, порушення фагоцитарної активності, пошкодження війчастого апарату), що сприяє виникненню бактеріальних пневмоній. У клінічній картині переважають прояви відповідної вірусної інфекції. Вірусна грипозна пневмонія починається гостро, спостерігаються токсикоз, головний біль, болі в очних яблуках, м'язах, симптоми менінгіту, кровохаркання (ураження бронхіального епітелію і приєднання васкуліту). Перебіг захворювання важкий, можливий летальний результат, особливо при приєднанні бактерійної флори, частіше за все золотистого стафілококу.

Досить часто (у 10–20% випадків) позалікарняна пневмонія може бути пов'язана з так званими «атиповими» збудниками (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), які потребують певних підходів до антибактеріальної терапії. Саме тому дуже важливо провести диференціальну діагностику пневмонії, що викликана «типовими» і «атиповими» збудниками (табл. 7).

Оцінка тяжкості перебігу НП та вибір місця лікування хворого

Вибір місця лікування — важливе запитання для лікаря після встановлення діагнозу ПП, оскільки воно визначає об'єм лікувально-діагностич-

Діагностична схема при першому огляді дитини з гострим респіраторним захворюванням

Клінічна ситуація		Тактика ведення хворого
<i>Якщо під час огляду дитини, незалежно від рівня температури і за відсутності обструкції, є:</i>	• тахіпное • втягіння міжреберних проміжків • стогнуче (крекчуче) дихання • ціаноз носо-губного трикутника • ознаки токсикозу	Велика вірогідність діагнозу пневмонії. Призначити антибіотик і госпіталізувати
<i>Якщо у дитини немає ознак, зазначених у пункті 1, але є:</i>	• температура 38 °С яка триває більше ніж 3 дні • локальні фізикальні ознаки пневмонії (асиметрія хрипів)	Наявність пневмонії припускається. Провести ЗАК, R-графію. У разі неможливості її проведення — призначити антибіотик. Госпіталізації підлягають хворі з ознаками ДН
<i>Якщо у дитини з ГРЗ та з ознаками бронхіальної обструкції є:</i>	• асиметрія хрипів • запальні зміни в гемограмі	Наявність пневмонії малоймовірна. Провести R-графію для виключення пневмонії. Госпіталізації підлягають хворі з ознаками ДН
<i>Якщо у дитини з ГРЗ є:</i>	• фебрильна температура впродовж 1–2 днів • немає вказаних вище ознак	Спостерігати вдома як хворого без пневмонії

них процедур та витрати на лікування. Згідно із сучасними принципами ведення дітей старшого віку, хворих на НП, значну їх частку при неускладеній пневмонії слід лікувати в амбулаторних умовах. З іншого боку, на будь-яких етапах обстеження слід відокремлювати найбільш тяжких пацієнтів, які повинні щонайшвидше потрапляти до стаціонару, де окрім невідкладної антибіотикотерапії мають отримувати ще цілу низку невідкладних лікувальних заходів. Підхід до тяжкої пневмонії як до невідкладного стану і «агресивна» ресусцитація поліпшують результати лікування таких пацієнтів.

Для визначення тяжкості перебігу пневмонії слід користуватись шкалою тяжкості пневмонії, яка була запропонована групою американських вчених і використана при розробці удосконаленої класифікації пневмонії (див. розділ класифікація).

**Диференціально-діагностичні ознаки позалікарняної пневмонії
бактеріальної та вірусної етіології**

Ознаки	Пневмонія бактеріальної етіології	Пневмонія вірусної етіології
Вік	В будь-якому віці (частіше < 6 років)	В будь-якому віці (частіше у віці від 3 міс. до 5 років)
Початок	Раптовий	Поступовий
Продромальний період	Іноді фарингіт	Симптоми ГРЗ, загальна слабкість
Лихоманка	Постійна, висока, понад 39 °С	Незначна або відсутня
Кашель і мокрота	Продуктивний з рясним, гнійним мокротінням, іноді «іржавим»	Сухий, тривалий, з мізерним слизистим мокротінням
Синдром болю	Біль в грудній клітці (часто плевральній), в животі	Іноді
Фізикальні симптоми інфільтрації	Добре проявляються	Мізерні
Основні симптоми	Висока лихоманка, озноб, тахіпное, інтоксикація	Значний головний біль, задишка, сухий кашель, порушення свідомості
Лейкоцитоз	Часто, високий	Рідко, помірний
Рентгенологічні зміни	Факальна (альвеолярна) інфільтрація і ущільнення в межах частки або сегментів	Частіше дифузна інтерстиціальна інфільтрація

Дуже важливо, що згідно з цією шкалою лікар на першому етапі надання медичної допомоги може обґрунтувати рівень допомоги хворих.

Відповідно до цієї шкали госпіталізації підлягають діти III ступеня тяжкості пневмонії, тобто ті пацієнти, які у сукупності набирають 70 і більш балів за вираженість клінічних і лабораторно-функціональних проявів.

Загальні показання до госпіталізації хворих на пневмонію:

- ускладнений перебіг захворювання;
- ДН II–III, нестабільна гемодинаміка;
- несприятливий преморбідний фон;
- супровідні хронічні захворювання;
- несприятливі соціально-побутові умови;
- неефективність терапії через 24–36 год.

Диференціально-діагностичні ознаки позалікарняної пневмонії, обумовленої «типовими» та атиповими збудниками

Ознаки	Пневмонія, викликана «типовими» збудниками	Пневмонія, викликана «атиповими» збудниками
Вік	Захворюваність підвищується з віком	Діти раннього віку
Супровідні захворювання	Наявні	Відсутні
Початок захворювання	Типові респіраторні симптоми (кровохаркання, гнійна мокрота, плевральний біль)	Неспецифічні респіраторні симптоми (сухий кашель, легке диспное, свистячі хрипи)
Системні симптоми	Значні системні симптоми (лихоманка, озноб, слабкість)	Легкі або помірні системні симптоми
Лабораторні показники	Лейкоцитоз, підвищення ШОЕ	Немає лейкоцитозу або невеликий, підвищення ШОЕ
Рентгенографія	Гомогенні інфільтрати, часто ураження плеври	Вогнищеві, інтерстиціальні інфільтрати
Реакція на терапію β-лактамами антибіотиками	Добра відповідь	Відсутність відповіді

Показання до госпіталізації у дітей раннього віку:

- SaO₂ <92%, ціаноз;
- частота дихання >70 за хв.;
- утруднене дихання;
- переривчастий апное, рохкання;
- відмова від годування.

Показання до госпіталізації у дітей старшого віку:

- SaO₂ <92%, ціаноз;
- частота дихання >50 за хв.;
- утруднене дихання, рохкання;
- ознаки зневоднення.

Лікування

Лікування пневмонії повинно бути комплексним і передбачає: дію на збудника захворювання; усунення запалення та інтоксикації; понов-

лення дренажної функції бронхолегеневого апарату; нормалізацію імунно-біологічної реактивності.

Треба пам'ятати, що на початку лікування збудник може бути встановлений лише у 50% випадків. Тому неодмінними умовами надійної ерадикації мікроорганізмів при лікуванні пневмонії є: активність антибіотика щодо основних збудників; достатні концентрації антибіотика у вогнищах інфекції; підтримка тієї концентрації, яка пригнічує зростання бактерій упродовж необхідного часу.

Тільки дотримання всіх умов забезпечує достатню ефективність препарату *in vivo*.

Правила проведення антибіотикотерапії:

— *Вибір* стартового антибіотика здійснюється згідно з принципами вірогідної етіології. Емпірична антибактеріальна терапія визначається віком дитини та тяжкістю захворювання.

— *Своєчасна оцінка* ефективності стартової антибіотикотерапії: через 24–48 годин після початку лікування.

— *Тривалість* антибіотикотерапії. За позитивного ефекту від стартової терапії тривалість курсу не перевищує 7–10 днів. При позалікарняних пневмоніях, що викликані атиповими збудниками, може знадобитися більш тривале лікування, ніж у тих випадках, що викликані *Streptococcus pneumoniae*.

— *Шляхи введення* антибіотиків. Антибіотики при позалікарняній пневмонії у дітей, які лікуються в амбулаторних умовах, можна призначати перорально, оскільки це безпечно та ефективно. Парентеральне (внутрішньом'язове або внутрішньовенне) введення антибіотиків необхідно застосовувати при лікуванні пневмонії у дітей, коли дитина не в змозі поглинути пероральні антибіотики (наприклад, через блювання) або її стан надто тяжкий.

При розробці клінічних рекомендацій для проведення антибактеріальної терапії у дітей з ПП ми керувались рекомендаціями Американського товариства дитячих хвороб, Британського товариства та ВОЗ.

Експерти Британського торакального товариства (BTS) вважають, що всі діти з чіткою клінічно діагностованою позалікарняною пневмонією повинні отримувати антибіотики як при бактеріальній, так і при вірусній етіології захворювання, оскільки їх неможливо чітко відрізнити один від одного.

Водночас експерти Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) вважають, що при вірусній етіології не потрібно

проводити антибактеріальну терапію дітям дошкільного віку з позалікарняною пневмонією, бо вірусні патогени відповідають за велику кількість клінічних хвороб.

Проте багато досліджень і наш клінічний досвід (Антипкін Ю. Г., Майданник В. Г., Лапшин В. Ф.) стверджує, що у дітей частіше є поєднання вірусної та бактеріальної інфекції, а саме тому АБТ треба призначити навіть у випадках вірусної етіології у дітей молодшого віку.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) стартова емпірична терапія типових і атипових позалікарняних пневмоній у дітей в амбулаторних і стаціонарних умовах наведена в табл. 8, 9.

Лікування пневмонії у новонародженої дитини завжди проводиться в стаціонарі. Антибіотики вводяться парентерально. При ранніх — вентилятор-асоційованих пневмоніях (ВАП) — препаратом вибору є ампіцилін (100–150 мг/кг/добу з інтервалом 6 год.) у поєднанні з аміно-глікозидами. У випадках передбачуваної резистентності можна використовувати захищений сульбактамом ампіцилін. Цефалоспорины III покоління активні щодо грам-негативної флори (але не лістерій), тому їх призначають при ентеробактеріальній пневмонії (разом із аміноглікозидами). При мікоплазмозі або хламідіозі застосовують макроліди (табл. 10).

У дітей віком до 5 років рекомендується використовувати високі дози амоксициліну (90 мг/кг/добу) протягом 7–10 днів при позалікарняній пневмонії ймовірно бактеріального походження. Ця процедура буде охоплювати *S. pneumoniae*, найбільш поширеного збудника захворювання у дітей цього вікового діапазону.

Оскільки *M. pneumoniae* або *C. pneumoniae* є менш поширеною причиною позалікарняної пневмонії у дітей у віці до 5 років, макроліди не вважаються препаратами першої лінії. Макроліди можуть бути додані до амоксициліну через 24–48 годин, якщо тоді підозрюється пневмонія, викликана *M. pneumoniae* або *C. pneumoniae*. Це дозволить уникнути надмірного використання макролідів у цій віковій групі і одночасно адекватно захистити маленьку дитину від пневмонії, викликаной стійким штамом *C. pneumoniae*.

Дітям з передбачуваною бактеріальною позалікарняною пневмонією, які не мають клінічних, лабораторних та рентгенографічних доказів того, що відрізняє бактеріальну позалікарняну пневмонію від атипової, макроліди можуть бути додані до β -лактамних антибіотиком для емпіричної терапії.

**Схема емпіричної антибактеріальної терапії
позалікарняної пневмонії у дітей (Bradley et al., 2011)**

Вік дитини	Позалікарняна пневмонія бактеріальної етіології	Позалікарняна пневмонія атипової етіології
Амбулаторно		
Діти до 5 років	Амоксицилін: При I–II ступені тяжкості перорально по 90 мг/кг на добу в 2 прийоми. Альтернатива: Амоксицилін (дозування по амоксициліну 90 мг/кг/добу в 2 прийоми); Клавуланат (дозування по амоксициліну 90 мг/кг/добу в 2 прийоми)	Азитроміцин (перорально по 10 мг/кг один раз в 1-й день, потім по 5 мг/кг один раз на добу протягом 4 днів)
Діти старше 5 років	Амоксицилін: – при I ступені тяжкості перорально по 45 мг/кг на добу в 2 прийоми; – при II ступені тяжкості перорально по 90 мг/кг на добу в 2 прийоми, але не більше 4 г/добу. Дітям з передбачуваною бактеріальною ПП, які не мають клінічних, лабораторних та рентгенографічних доказів того, що відрізняє бактеріальну ПП від атипової ПП, акроліти можуть бути додані до β-лактамних антибіотиків для емпіричної терапії. Альтернатива: амоксацилін, клавуланат (дозування по амоксициліну 90 мг/кг/добу в 2 прийоми; максимальна доза 4 г/добу)	Азитроміцин (перорально по 10 мг/кг один раз в 1-й день, потім по 5 мг/кг один раз на добу протягом 4 днів). Максимальна доза азитроміцину в 1 день – 500 мг, потім 250 мг протягом 4 днів)

При позалікарняній пневмонії, призначаючи емпіричну терапію необхідно врахувати, що макроліди необхідно застосовувати при захворюванні хламідійної і мікоплазменної етіології, при неускладненій пневмонії I–II ступеня тяжкості установленій або ймовірній етіології (з урахуванням чутливості збудника), неефективності β-лактамних антибіотиків та їх непереносимості.

Дітям у віці 5 років і старше, хворим на позалікарняну пневмонію, можна використовувати макроліди, які можуть охоплювати *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae*, найбільш поширених етіологічних чинників захворювання серед дітей цієї вікової групи. Тривалість лікування становить від 7 до 10 днів, хоча п'ятиденний курс азитроміцину може бути призначений.

Схема емпіричної антибактеріальної терапії позалікарняної пневмонії у дітей (Bradley et al., 2011)

Показання Стаціонарно (незалежно від віку)		
Повна вакцинація проти <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; мінімальна локальна резистентність до пеніциліну інвазивних штамів пневмококу; супутні захворювання; прийом антибіотиків в останні 3 міс.	Ампіцилін або амоксицилін. Альтернативно: цефтріаксон (по 50–100 мг/кг на добу в 1–2 прийоми) або цефтріаксон/сульбактам (по 50–70 мг/кг на добу цефтріаксона в 1–2 прийоми) або цефотаксим (по 150 мг/кг на добу в 3 прийоми)	Азитроміцин (на додаток до β-лактамних антибіотиків, якщо діагноз атипова пневмонія викликає сумнів). Альтернативи: кларитроміцин або еритроміцин, доксициклін для дітей > 7 років; левофлоксацин для дітей, які досягли статевої зрілості, або які не можуть переносити макроліди
Відділення інтенсивної терапії, значна резистентність пневмококу, ускладнена пневмонія	Цефтріаксон (по 50–100 мг/кг на добу в 1–2 прийоми) або цефтріаксон/сульбактам (по 50–70 мг/кг на добу цефтріаксона в 1–2 прийоми в/в. Додатково ванкоміцин (по 40–60 мг/кг на добу в 3–4 прийоми в/в) або кліндаміцин (по 40 мг/кг на добу в 3–4 прийоми в/в) при підозрі на MRSA*. Альтернатива: левофлоксацин (по 16–20 мг/кг/добу в 2 прийоми для дітей від 6 міс. До 5 років і 8–10 мг/кг/добу однократно дітям 5–16 років в/в; максимальна добова доза –750 мг)	Азитроміцин (на додаток до β-лактамних антибіотиків, якщо діагноз атипова пневмонія викликає сумнів). Альтернативи: кларитроміцин або еритроміцин, доксициклін для дітей > 7 років; левофлоксацин для дітей, що досягли статевої зрілості, або які не можуть переносити макроліди

*Метицилін — резистентний *Staphylococcus aureus*.

Крім того, зростання стійкості пневмококу більш виражене відносно 14- і 15-членних макролідів (15–20%), тому краще використовувати 16-членні макроліди.

Якщо брати пріоритети вибору АБТ у дітей у всіх клінічних рекомендаціях, амоксицилін є препаратом першої лінії для амбулаторних пацієнтів; пініцилінова група та цефалоспорины — в умовах стаціонару.

Але, треба пам'ятати, що призначення емпіричної антибактеріальної терапії на основі сучасних міжнародних клінічних протоколів залежить від вакцинації. Якщо є повна вакцинація проти пневмококу, то на пер-

Антибіотикотерапія пневмонії у новонароджених дітей

Форма пневмонії	Етіологія	Антибіотик	
		Вибору	Альтернативний
Рання ВАП	Стрептокок групи В, E.coli, Klebsiella spp., Listeria spp., S.aureus	Ампіцилін + аміноглікозид; ампілін/сульбактам + аміноглікозид	Цефотаксим + аміноглікозид
Пізня ВАП	Paeruginosa, Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus	Цефтазидим+аміноглікозид; цефоперазон+аміноглікозид; Антисиньогнійний пеніцилін+аміноглікозид	

шому місці є пеніцилінові група, а потім вже цефалоспорины. В стаціонарних умовах при значній резистенції пневмококу показано призначення в першу чергу цефалоспоринов.

Що стосується позалікарняної пневмонії вірусної етіології, то протівірусна хіміотерапія абсолютно виправдана при грипі в перші 24–48 годин від початку хвороби. Лікування після 48 годин симптоматичної грипозної інфекції може мати клінічну користь тільки у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання. З цією метою при грипі А і В дітям старше 4 місяців призначають осельтамівір, а починаючи з 7 років можна призначати занаїмівір по 2 інгаляції. На інші віруси, що не виділяють нейрамінідази, ці препарати не діють. Тривалість курсу протівірусної терапії становить 5 днів.

Слід зазначити, для досягнення максимальної користі лікування протівірусними препаратами, їх призначення не слід відкладати до підтвердження позитивних результатів досліджень на грип. Негативні результати діагностичних досліджень на грип, особливо експрес-аналіз на антигени, не виключають остаточно захворювання грипом (табл. 11).

Ступінчаста антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній у дітей, особливо у випадках госпіталізації, передбачає на першому етапі призначення антибактеріальних препаратів парентерально, а надалі, після досягнення клінічного ефекту, перехід на введення того ж антибактеріального препарату перорально. Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика виникає через 2–4 дні від початку лікування.

Основними вимогами до переходу на пероральне введення антибіотика: наявність антибіотика в оральній і парентеральній формах; ефект від парентерального введення АБ; стабільний стан хворого; можливість

Емпірична терапія позалікарняної пневмонії грипової етіології
(Bradley et al., 2011)

Лікарський засіб	Форма випуску	Рекомендовані дози
Осельтамівір (таміфлю)	75 мг капсула; 60 мг/5 мл суспензія	Призначають дітям у віці 4–8 міс.: по 6 мг/кг/день за 2 прийоми; дітям 9–23 міс.: 7 мг/кг/день в 2 прийоми; старше ≥24 міс.: ~4 мг/кг/день в 2 прийоми протягом 5 днів: при масі тіла ≤15 кг: 60 мг/день в 2 прийоми; при масі тіла >15–23 кг: 90 мг/день в 2 прийоми; при масі тіла >23–40 кг: 120 мг/день в 2 прийоми; при масі тіла >40 kg: 150 мг/день в 2 прийоми
Занамівір (реленза)	5 мг на інгаляцію, використовуючи дискхалер	≥7 років: 2 інгаляції (10 мг total per dose), двічі на день протягом 5 днів
Амантадін (сімметрел)	100 мг таблетка; 50 мг/5 мл суспензія	Дітям віком 1–9 років: 5–8 мг/кг/день в якості разової добової дози або в 2 прийоми; не повинна перевищувати 150 мг/добу дітям 9–12 років: 200 мг/добу в 2 прийоми (не вивчений у вигляді одноразової дози)
Римантадін (флумадін)	100 мг таблетка; 50 мг/5 мл суспензія	Не схвалений FDA для лікування у дітей, але опубліковані дані вказують на безпеку та ефективність суспензії у дітей: 1–9 років: 6,6 мг/кг/добу (не більше 150 мг/кг/добу) в 2 прийоми; дітям ≥10 років: 200 мг/д як разова добова доза або в 2 прийоми

приймання препарату всередину; відсутність патології кишечника; висока біодоступність антибіотика, що приймається всередину.

Основні критерії до переходу на пероральне введення антибіотика: нормальна температура під час двох послідовних вимірювань з інтервалом 8 год.; зменшення вираженості задишки; не порушена свідомість; позитивна динаміка інших симптомів захворювання; відсутність порушень всмоктування в шлунково-кишковому тракті; згода (налаштованість) пацієнта на пероральне приймання препаратів.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) для лікування позалікарняної пневмонії у дітей, які госпіталізовані в соматичні відділення, при мінімальній

резистентності пневмококів, супутніх захворюваннях та прийомі антибіотиків в останні 3 міс. найбільш оптимально використовувати парентеральні препарати цефалоспоринового ряду III покоління. Їх антимікробний спектр багато в чому схожий і охоплює майже всіх збудників тяжких позалікарняних інфекційних захворювань, у тому числі й бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. В подальшому, за наявності відповідних показань, можна переходити на пероральний прийом цефалоспоринових препаратів.

Комбінована антибактеріальна терапія показана за відсутності ефекту від стартового лікування, тяжких та ускладнених формах перебігу пневмонії. Антибіотики при комбінованій терапії повинні призначатися в таких режимах дозування, які створюють терапевтичні концентрації.

Оцінка ефективності антибактеріальної терапії оцінюється за такими критеріям:

Повний ефект: зниження температури тіла менше 37,5 °C через 24–48 год. при неускладненій і через 3–4 доби при ускладненій пневмонії на тлі поліпшення загального стану і апетиту, зменшення задишки. Рентгенологічні зміни не наростають або зменшуються.

Частковий ефект: збереження фебрильної температури тіла після зазначених термінів при зменшенні ступеня прояву токсикозу, задишки, покращанні апетиту і відсутності негативної рентгенологічної динаміки. Спостерігається звичайно при деструктивних пневмоніях та/або при метапневмонічному плевриті. Заміни антибіотика не вимагає.

Відсутність ефекту: збереження лихоманки при погіршенні загального стану та/або наростанні патологічних змін у легенях або плевральній порожнині. Відсутність ефекту вимагає заміни антибіотика.

Патогенетична і симптоматична терапія

При дихальній недостатності оксигенотерапія: показана при SaO_2 нижче 92%.

Регідратаційна терапія: значних втрат рідини при пневмонії немає (крім втрат на перспірацію), тому оральна регідrataція призначається за фізіологічної потреби у всіх хворих з неускладненою пневмонією та у 80–90% хворих ускладненою пневмонією. Перевага віддається оральній регідrataції. Об'єм рідини на добу для дітей до року з урахуванням грудного молока або молочних сумішей становить 140–150 мл/кг маси. Пацієнтам з інтоксикацією та важкою пневмонією може знадобитися внутрішньовенне введення рідини. За показаннями проводиться в/в введення глюкозо-сольових розчинів під контролем діурезу, електролітів

сироватки крові, гематокриту. Важливо не перевантажувати хворого введенням рідини.

Одним із найчастіших симптомів пневмонії, який погіршує якість життя пацієнтів і може бути причиною значних ускладнень, є кашель, тому **призначаються препарати муколітичної дії**.

Щодо **жарознижувальних препаратів**, то слід пам'ятати, лихоманка при багатьох інфекційних захворюваннях, зокрема при пневмоніях, розглядається як чинник, що стимулює захисні сили організму. Багато бактерій і вірусів швидше гинуть при підвищеній температурі, на її тлі організм відповідає повноцінною імунною відповіддю типу — продукцією γ -інтерферону, інтерлейкіну-2 і чинника некрозу пухлин, стимульованих продукцію IgG-антитіл і клітин пам'яті.

Необґрунтоване і часте призначення медикаментозних препаратів при будь-якому підвищенні температури може призвести до різних ускладнень (сенсibiliзація до медикаментозних препаратів, агранулоцитоз, синдром Рея тощо).

Жарознижувальні засоби систематично не призначаються, оскільки це може ускладнити оцінку ефективності антибактеріальної терапії. Настання ефекту від антибактеріальної терапії знімає питання про антипіретики. Виняток становлять тільки діти, що мають преморбідні стани.

Показаннями до медикаментозної терапії лихоманки є: температура тіла вища за 39 °C; погана переносимість підвищеної температури (м'язова ломота та/або сильний головний біль тощо); підвищення температури до 38 °C у дітей молодше 3 місяців із фебрильними судомами в анамнезі та захворюваннями центральної нервової системи або хронічними декомпенсованими захворюваннями серця, нирок тощо; значна централізація кровообігу.

Фізіотерапія. При вивченні ефективності клінічного перебігу ПП в рандомізованих контрольованих дослідженнях, проведених з участю дорослих і дітей, показано, що фізіотерапія майже не впливає на перебіг захворювання (Levine, Britton et al.). Немає клінічних даних, що обґрунтовують необхідність використання при лікуванні ПП фізичних методів лікування, в тому числі постурального дренажу або вправ на глибоке дихання (Levine, Britton et al.).

На підставі вказаних досліджень експерти Британського торакального товариства зробили висновок, що фізіотерапія при позалікарняній пневмонії не має доказової бази і не повинна рутинно проводитися у дітей.

Дитина може бути виписана зі стаціонару відразу ж після досягнення клінічного ефекту, щоб уникнути реінфекції і перехресної інфекції.

Збереження збільшеної ШОЕ, хрипів у легенях або залишкових рентгенологічних змін не є протипоказаннями для виписування.

Профілактика

В основі профілактики ПП перш за все належить профілактиці первинних форм пневмококової інфекції, а також імунізація проти грипу і ОРЗ.

ВООЗ розробила Глобальний план дій з профілактики позалікарняної пневмонії у дітей (American Association of Pediatrics, 2011).

Це вакцинопрофілактика кон'югованою пневмококовою вакциною; щорічна вакцинація проти грипу, для всіх дітей 6–23 міс.; для дітей старше 6 місяців, які мають фактори ризику (включаючи дітей з БА, серцевою патологією, серповидно-клітковою хворобою, ВІЛ, діабетом; профілактика респіраторної інфекції у дітей; миття рук після контакту з хворими респіраторними захворюваннями; грудне вигодовування; виключення контакту з тютюновим димом.

Згідно з даними експертів ВООЗ, реалізація цього Глобального плану буде сприяти зниженню смертності дітей від пневмонії на 65% та зменшення кількості випадків тяжких ускладнень пневмонії на 25%.

Список використаних джерел

1. Антипкін Ю.Г., Чумаченко Н.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*. 2016;2(74):73–77.
2. Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Пустовалова О.І. Гострий обструктивний бронхіт у дітей: ефективність і переносимість крапель і сиропу Проспан. *Здоров'я дитини*. 2018;8(13):33–38.
3. Овчаренко Л.С., Лапшин В.Ф., Бережний В.В. та інш. Гострі бронхіти у дітей, Запоріжжя. 2016, 130 с.
4. Антипкін Ю.Г., Майданник В.Г., Лапшин В.Ф. Класифікація пневмонії у дітей та ін. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2011;73(1):58–60.
5. Майданник В.Г. Внебольничные пневмонии у детей: Применение азитромицина с позиции доказательной медицины. *Межд.журн.педиатр., акуш. и гинекол.* 2012;2(1):95–111.
6. Майданник В.Г., Емчинська Е.О. Клінічні настанови з діагностики та лікування пневмонії у дітей з позиції доказової медицини. Київ, 2014. 39 с.
7. Bradley J.S., Byington C.L., Samir S. Shah S.S. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):617–630.
8. Caiulo V.A., Gargani L., Caiulo S. Lung Ultrasound Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:280–287.

9. Harris M., Clark J., Nicky Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 (Suppl 2):1–23.
10. Reissig A., Copetti R. Lung Ultrasound in Community-Acquired Pneumonia and in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2014;87(3):179–189.
11. Wunderink R. G., Waterer G. W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;370(6):543–551.

Використані клінічні настанови

1. Pediatric Infectious Diseases Society. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age (2011) of America.
2. Infectious Diseases Society of America. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age (2011).
3. The Alberta Medical Association. Guideline for the Diagnosis and Management of Community Acquired Pneumonia: Pediatric (2008).
4. South African Thoracic Society. Community-Acquired Pneumonia in Childhood Guidelines (2005).

ПРИРОДЖЕНА ДІАФРАГМАЛЬНА ГРИЖА — ВИКЛИК СУЧАСНОСТІ

О. К. Слепов

Визначення

Природжена діафрагмальна грижа (ПДГ) є однією з найтяжчих за клінічним перебігом та глибиною морфологічних змін вадою розвитку і характеризується високою летальністю серед новонароджених дітей. Діафрагмальною грижею називають переміщення органів черевної порожнини в грудну через природні або патологічні отвори в діафрагмі чи шляхом випинання потоншеної діафрагми (всієї або тільки її частини).

Епідеміологія

Частота виникнення діафрагмальної грижі коливається, за даними різних авторів, у межах від 1:2000 до 1:4000 немовлят. При цьому не враховується велика група мертвонароджених дітей з вадами розвитку діафрагми, так звана скрита смертність. Відомо, що в середньому 30% дітей з ПДГ народжуються мертвими, а 36% новонароджених з ПДГ помирають на етапах транспортування до хірургічних центрів. У хлопчиків ця вада діагностується частіше ніж у дівчаток, співвідношення складає близько 1,5:1. Ймовірність повторення природженої діафрагмальної грижі в одній сім'ї становить 2%.

Історія дослідження ПДГ

Одне з перших повідомлень про ПДГ згадується в 1661 р. і належить Clauder. Пізніші дослідження проведені Stehelinus у 1724. Автор повідомляв про випадок посмертного дослідження ПДГ, при якому він виявив герніацію шлунка. Giovanni Battista Morgagni (1682–1771), узагальнив відомості про різні види діафрагмальних гриж та описав перший випадок субстернальної діафрагмальної грижі, яка отримала його ім'я. Соорер у 1827 р. описав симптоми та класифікацію ПДГ. Вперше для лікування цієї вади розвитку Laennec, в 1834 р, запропонував лапаротомію та низведення гернійованих органів в черевну порожнину. У 1848 р. анатом Vincent Alexander Bochdalek (1801–1883), повідомив про два випадки ПДГ, яка, на його думку, була викликана розривом мембрани в люмбо-

костальному трикутнику. В 1902 р. Broman опублікував дані детального вивчення ембріогенезу діафрагми. Він установив, що грижове вип'ячування є результатом недостатнього злиття поперечної перегородки та плевроперитонеальної складки. До появи рентген обстеження (1905 р.), ПДГ виявляли, як правило, під час аутопсії. До того часу було відомо лише близько десяти випадків діагностики цієї вади протягом життя. У 1940 р. американський хірург Robert Gross, в госпіталі м. Бостон, штат Массачусетс, успішно здійснив першу в світі операцію з приводу ПДГ у дитини віком 40 годин. В Каліфорнійському Університеті Сан-Франциско, у 1989 році, Michael Harrison вперше виконав хірургічну корекцію ПДГ внутрішньоутробно, при відкритій матці. Протягом 1990 року було проведено 21 внутрішньоутробне хірургічне втручання, проте вижило тільки 5 новонароджених з ПДГ.

Незадовільні результати лікування ПДГ у новонароджених дітей, навіть із застосуванням новітніх, на той час, підходів відкритої фетальної хірургії, спонукав дослідників до розробки нових оперативних методик. Так, у 1996 році групі вчених, на чолі з професором Michael Harrison, вперше вдалося здійснити вдалу внутрішньоутробну тимчасову оклюзію трахеї, з метою збільшення росту легень. Ця методика перетерпіла значні зміни, проте і дотепер використовується в передових центрах дослідження ПДГ та продовжує вдосконалюватися.

Починаючи з 1990 року, в передових центрах вивчення ПДГ, проводились дослідження на моделях тварин, із застосуванням гормональної терапії протягом вагітності, з метою уникнення респіраторних порушень в постнатальному періоді. Однак, застосування гормонотерапії у пренатальному періоді при ПДГ в клінічній практиці не дало очікуваного покращення виживання новонароджених дітей і більшість практичних лікарів відмовилось від впровадження цієї методики.

Враховуючи неефективність лікування ПДГ і критичної гіпоплазії легень, запропонованими вище методами, американськими дослідниками з м. Сан-Франциско, штат Каліфорнія, у 1990-х роках, було виконано спробу трансплантації легені (або її частки) на моделях тварин. Проте, у світовій літературі наявні лише поодинокі випадки успішної трансплантації частки легені при ПДГ у новонароджених дітей. Значно перспективнішим методом є тимчасова оклюзія трахеї плода (FETO — Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion). Ця техніка була спробою врятувати життя у дітей з критичною діафрагмальною грижею (основним критерієм відбору було LHR>1,0 на проміжку від 16 до 32 тижнів гестації). Так, в експерименті на тваринах, при перев'язці трахеї відмічали збільшення розмірів

легень. Це давало оптимістичні надії на порятунок новонароджених з критичною гіпоплазією легень і ПДГ. З 2002–2003 років ця методика впроваджена в практику американських і Європейських клінік (Сан Франциско, Бельгія). Дана методика застосовується в парі з EXIT (ex utero intrapartum treatment procedure) процедурою, а також часто ці діти потребують ЕСМО (Extracorporeal membrane oxygenation). Дані робіт професора Deprest засвідчують значний прогрес ФЕТО збільшенням виживання новонароджених з ПДГ до 50% у групі надскладних ПДГ, при стандартному веденні виживання у яких складало 10%. Проте, існує багато критиків цього методу. Їхні аргументи пов'язані із значним ризиком передчасних пологів, а також зі зменшенням пневмоцитів II порядку, що призводить до збільшення дефіциту сурфактанту.

Ембріологія

ПДГ обумовлена аномальним розвитком діафрагми під час формування плода. Діафрагма людини починає розвиватися на четвертому тижні гестації, з бічного утворення плевроперитонеальної порожнини, що поєднується краніально та латерально з непарною перикардіальною порожниною і екзоцеломом, відповідно. Розвиток діафрагми завершується в кінці другого місяця внутрішньоутробного періоду. Діафрагма закладається в головному відділі на рівні III–V шийного сегмента. На четвертому тижні гестації розвивається її вентральний відділ, у вигляді складки, яка частково відокремлює порожнину перикарда від плевральних мішків і черевної порожнини. Це сполучнотканинна пластина або примітивна діафрагма. Дорзальні відділи плевральної порожнини все ще сполучаються з черевною порожниною. У кінці шостого тижня на бокових та задніх стінках тулуба з'являються складки (стовпи Ускова), які поступово ростуть на зустріч поперечній перегородці, зростаються з нею й утворюють діафрагму. У кінці третього місяця діафрагма поступово опускається й займає своє типове анатомічне положення.

Плевроперитонеальні складки ростуть медіально та вентрально до сьомого тижня гестації, коли вони зростаються з перегородкою та межистінням. Мускуляризація примітивної діафрагми починається з міграції міобластів, з шийного міотому, що призводить до переміщення міжреберних м'язів на діафрагму. Фіброзний люмбокостальний трикутник складається із залишку плевроперитонеальної мембрани на пересіченні поперекових та міжреберних м'язів в задньолатеральній частині кожної гемідіафрагми.

У разі недорозвинення стовпів Ускова утворюються дефекти, що частіше розміщуються в дорсальній, рідше — у її центральній частині.

Залежно від ступеня недорозвинення стовпів Ускова утворюються дефекти центральної частини діафрагми різної величини, іноді її зовсім немає.

Недорозвинення м'язів в окремих ділянках грудиночеревної перегородки призводить до виникнення гриж з мішком, стінки якого складаються із серозних покривів — черевного і плеврального листків. Такі грижі є справжніми. При несправжніх грижах наявний наскрізний отвір у діафрагмі, утворюються в результаті недорозвинення плевроперитонеальної перетинки, або через розрив її внаслідок перерозтягання.

Легені починають свій розвиток, як вентральне випинання примітивної передньої кишки, відразу після 3-го тижня гестації, з подальшим розгалуженням до 16-го тижня. Після цього, термінальні бронхіоли, ацинуси та альвеолярні повітряні мішки продовжують розвиватись упродовж гестації та в періоді дитинства, до 8 років. Розвиток легеневого кровообігу тісно пов'язаний з повітряними шляхами та може бути ушкодженим через ваду діафрагми.

Патогенез

Дефект діафрагми у плода створює умови, при яких відбувається переміщення одного або декількох органів (петлі тонкої чи товстої кишки, селезінка, шлунок, печінка тощо) в грудну клітку. При цьому, заміщується простір, де повинні бути їх легені. Як результат, легені не можуть розвиватися належним чином. Легенева гіпоплазія виникає в тому випадку, коли легені плода, які розвиваються, здавлені будь-яким утворенням, що займає легеневий простір. Також часто створюються умови для компресійної гіпоплазії лівих відділів серця. Легенева гіпоплазія, супутня діафрагмальній грижі, характеризується зменшенням кількості бронхіальних гілок та альвеол. Уражена також і судинна сітка легень. Оскільки число гілок легеневої артерії відповідає кількості гілок бронхів, то і цей показник зменшений при легеневій гіпоплазії. Крім того, артерії мають менший діаметр та товщу м'язову стінку. М'язовий шар розповсюджується на невеликі артерії, розміщені дистальніше термінальних бронхіол, подібно до того, як це буває у маленьких дітей з первинною легеневою гіпертензією, меконіальною аспірацією та синдромом гіпоплазії лівих відділів серця.

У новонароджених дітей з гіпоплазією легень виникає легенева гіпертензія, причинами якої є: зменшення кількості легневих судин та об'єму капілярного русла, підвищена резистентність аномально товстої м'язової артеріальної стінки та патологічно загострена реакція артеріальної

мускулатури на гіпоксію, гіперкапнію, ацидоз та інші медіатори судинного тону.

Аномальний розвиток діафрагми часто впливає на розвиток бронхів, викликаючи зменшення кількості розгалужень та зменшення абсолютного числа альвеол, клінічно приводячи до легеневої гіпоплазії. Розвиток легеневої васкуляризації тісно залежить від повітряних шляхів та легко порушується. Також при ПДГ виникає патологічне розширення та гіперплазія м'язів у малих артеріолах, створюючи постнатальну легеневу гіпертензію. Ці зміни часто асиметричні, будучи більш вираженими на іпсилатеральній стороні. Вони призводять до посилення гіпоксії після народження, за рахунок відновлення фетального типу кровообігу, з шунтуванням крові справа наліво на тлі гіпоплазованих легень.

Патоморфологія

Гіпоплазія легень(i),— недорозвиток усіх структурних елементів органу, виникає при природженій діафрагмальній грижі у внутрішньоутробному періоді в результаті здавлення легень(i) гризовим вмістом грудної клітки (тонкою і товстою кишкою, шлунком, печінкою, селезінкою, тощо), а також серцем, як на боці ураження так і на протилежному. Тому, і іпсилатеральна, і контралатеральна легені можуть бути гіпоплазованими. Патологогістологічне вивчення тварин і новонароджених дітей, які померли постнатально, продемонструвало, що при ПДГ обидві легені гіпоплазовані, але у іпсилатеральній легені ураження значно більш виражене. Проте, вираженість гіпоплазії контралатеральної легені, на думку деяких авторів, відіграє вирішальну роль у виживанні новонароджених з ПДГ. Рівень смертності при ПДГ дотепер залишається високим, і основною її причиною при ізольованій ПДГ є гіпоплазія легень та легенева гіпертензія, що призводить до відновлення фетального типу циркуляції крові, з її шунтуванням зправа наліво. Смертність у цій групі новонароджених з ПДГ дуже висока і сягає 79–80%.

В цілому, проблема гіпоплазії легень, і особливо, в постнатальному періоді, в науковій літературі мало висвітлена, і лише частково, в поодиноких роботах, описуються гістологічні і морфологічні зміни легень при ПДГ. Відсутня загальноприйнята класифікація при даній патології, яка б відображала глибину недорозвитку легень при ПДГ. Це погіршує прогнозування результатів лікування при ПДГ, призводить до чисельних помилок при розробці лікувальної тактики та високої смертності.

На основі клініко-морфологічного дослідження легень при ПДГ у новонароджених в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім.

акад. О. М. Лук'янової» НАМН України, у відділенні хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей проф. Слеповим О. К., в 2010 р. розроблено класифікацію гіпоплазії легень при ПДГ, яка має наступний вигляд:

- I. За наявності гіпоплазії легень:
 - а) ПДГ без гіпоплазії легень;
 - б) ПДГ, ускладнена гіпоплазією легень;
- II. За розповсюдженістю гіпоплазії:
 - а) гіпоплазія однієї легені (однобічна);
 - б) гіпоплазія обох легень (двобічна);
- III. За важкістю гіпоплазії:
 - а) помірна гіпоплазія обох легень;
 - б) глибока гіпоплазія однієї і помірна гіпоплазія другої легені;
 - в) глибока гіпоплазія обох легень;
 - г) аплазія однієї легені і помірна гіпоплазія іншої;
 - д) аплазія однієї легені і глибока гіпоплазія іншої;
 - е) аплазія обох легень.

Класифікація

Досвід ембріологічних випадків аномалій діафрагми корисний в розумінні патогенезу діафрагмальних гриж, проте не допомагає в формуванні корисної клінічної класифікації. Грижі класифікуються більш практично завдяки їх морфологічній характеристиці та розміщенню.

Найбільшого розповсюдження набули класифікації природжених діафрагмальних гриж, в яких відображено локалізацію дефекту та характер грижі.

Класифікація природжених діафрагмальних гриж, залежно від локалізації гризових воріт та їх розмірів (С. Я. Долецький, 1970), була популярною на пострадянському просторі:

- I. Грижі власне діафрагми:
 - 1) Випинання стоншеної частини діафрагми (справжні грижі):
 - випинання обмеженої частини купола діафрагми;
 - випинання значної частини купола діафрагми;
 - повне випинання одного купола діафрагми (релаксація).
 - 2) Дефекти діафрагми (несправжні грижі):
 - щілиноподібний задній дефект (грижа Богдалека);
 - відсутність одного купола діафрагми (аплазія).
- II. Грижі стравохідного отвору діафрагми (справжні грижі):
 - 1) передні грижі (справжні грижі) — парастернальні (щілина Ларрея, отвір Морганьї);

- 2) френоперикардіальні грижі (несправжні);
- 3) ретроградні френоперикардіальні грижі (несправжні).

Проте, дана класифікація не знайшла підтримки сучасників, а в пізніші часи, була замінена іншими.

Грижові ворота, через які виникає вип'ячування органів черевної порожнини в грудну клітку, можуть локалізуватися в п'яти ділянках діафрагми:

а) природжений дефект в задньолатеральному відділі, — є результатом порушення розвитку діафрагми;

б) аномальне прикріплення діафрагми до грудини та прилягаючим ребрам, — буває причиною утворення в цій ділянці отвору, через який кишечник може проникнути в межистіння;

в) поєднання епігастральної грижі пупочного канатику з ретростернальним дефектом в діафрагмі та перикардії (пентада Кантрела), — призводить до грижового вип'ячування органів черевної порожнини в перикард;

г) стоншення (внаслідок недостатнього розвитку) сухожильної або м'язової частини діафрагми, — обумовлює її евентрацію.

Інші автори пропонують замінити одну із існуючих класифікацій новою:

Класична класифікація	Запропонована класифікація
Лівобічна ПДГ (Бохдалека) без грижового мішка, велика грижа, що заповнює грудну клітку	Лівобічний задньобоковий природжений дефект діафрагми (ПДД), сильне зміщення органів
Правобічна грижа Бохдалека «мішок», що заповнює праву половину грудної порожнини	Правобічний задньобоковий локальний ПДД, помірне зміщення органів
М'язовий дефект лівої задньої частини діафрагми з евентерацією нирки.	Задній локальний ПДД, легке зміщення органів
Правобічна ПДГ з мішком і грижовим вмістом, що виповнює три чверті грудної порожнини	Правий локальний передньобічний ПДД, сильне зміщення органів
Евентерація лівої гемідіафрагми, що заповнює ліву половину грудної порожнини	Гемідіафрагмальний лівий ПДД, помірне переміщення органів

Широке застосування в англomовній літературі також знайшла класифікація за розміром дефекту від А до D. Де А — мінімальний, щілиноподібний дефект, а D — повна відсутність куполу діафрагми.

Існує велика кількість інших варіантів класифікацій ПДГ, які, в більшості, описують розміри, положення та сторону дефекту.

Клінічний перебіг

Більше 90% ПДГ є симптоматичними і діагностуються з моменту народження дитини або в перші доби життя і, лише 5–10% — в пізніші терміни, а в окремих випадках, навіть, в дорослому віці.

Клінічний перебіг ПДГ у новонароджених характеризується важкими респіраторними розладами, які проявляються гострою дихальною недостатністю, в переважній більшості випадків, від моменту народження. Клінічна картина тим важча, чим раніше від народження вона проявилась. Поява клінічних ознак від моменту народження або в перші 6 годин у вигляді важкої асфіксії з відсутністю самостійного дихання і крику, неможливості адекватного самостійного дихання без штучної вентиляції легень (ШВЛ), тотального ціанозу — вірогідно впливають на виживання новонароджених з ПДГ. Летальність у немовлят з наявністю даних клінічних ознак висока, від 73% до 84,6%. Наявність у новонароджених з ПДГ тахіпное у спокої за участі допоміжної мускулатури свідчить про вірогідно більшу частоту виживання до 75%.

Аналіз великої кількості випадків ПДГ показує, що майже у 50% новонароджених виявляються супутні вади розвитку. Так, асоційовані вади розвитку наявні у 25–50% пацієнтів з ПДГ та у 95% мертвонароджених. Розщеплення піднебіння, дефекти спинного мозку, атрезія стравоходу, серцеві, генетичні аномалії та інші — є значущими захворюваннями, що впливають на виживання дітей з ПДГ. Вади серця зустрічаються у 17–40% плодів з ПДГ. Частіше виявляються наступні: синдром гіпоплазії лівих відділів серця, тетрада Фало, транспозиція магістральних судин, подвійне відходження магістральних судин з правого шлуночка та дефекти міжшлуночкової перегородки. Вади розвитку сечостатевої системи зустрічаються у 15% новонароджених з ПДГ. Нерідко виявляють хромосомну патологію, зокрема, трисомію по 13 та 18 парі хромосом. Більше половини дітей народжуються недоношеними. Особливо часто супутні вади розвитку та недоношеність зустрічаються у мертвонароджених або померлих дітей з ПДГ, відразу після народження.

У випадках комбінації ПДГ з супутніми вадами смертність надзвичайно висока і складає більше 85%. При ізольованій ПДГ смертність менша, і сягає, від 20 до 70%. Найчастіша причина летальних наслідків при цьому є гіпоплазія легень і легенева гіпертензія, що призводить до фатальної гіпоксії. Механізм цього процесу реалізується за рахунок відновлення фетального типу циркуляції крові, з її шунтуванням справа наліво.

ПДГ може бути представленою невеликим щілиноподібним дефектом або тотальною відсутністю всіх компонентів, включаючи ніжки діафрагми. За даними більшості авторів, у 80% ПДГ — лівобічні, в 20% — правобічні та вкрай рідко, в 1% випадків, зустрічаються двобічні ПДГ, які пов'язані з поганим прогнозом виживання.

Діагностика

В сучасних умовах стандартом діагностики ПДГ є раннє антенатальне виявлення цієї вади. Сонографія є основою пренатальної діагностики ПДГ. Протягом останніх 20 років ця вада виявляється під час рутинної ультразвукової діагностики, після 18–24 тижнів гестації. За даним літератури, частота виявлення ПДГ при пренатальній діагностиці становить 18–87% і збільшується при наявності супутніх, легше виявляємих, вад, збільшенні гестаційного віку та вищому індивідуальному досвіду у виконанні дослідження.

У 38% — 50% плодів з ПДГ застосовують МРТ для визначення герніації печінки та супутніх аномалій. Одна з вагомих переваг пренатальної МРТ, в цих випадках, є визначення об'ємів легень плода (FLV), що розцінюється, як важливий пренатальний індикатор розвитку легень.

Пренатальні сонографічні дані надзвичайно важливі для прогнозування виживання немовлят з ПДГ. Наявність печінки в грудній порожнині, багатоводдя, низькі значення FLVs, та супутні серцеві вади достовірно знижують їх виживання. Інші прогностичні характеристики, такі як установлення діагнозу на 25 тижні гестації, наявність шлунка в грудній порожнині та легенево-краніальний індекс (ЛКІ), не витримали перевірки часом, як надійні прогностичні індикатори. До недавнього часу ЛКІ використовувався для вимірювання гіпоплазії легень плода та визначення наступного ризику респіраторних уражень. Проте, останні дослідження доводять недосконалість цього предиктору, через нерівномірність росту легень та голови плода. У плодів з ізольованою ПДГ легенево-торакальний індекс (ЛТІ) може бути кращим предиктором результату ніж ЛКІ або розміщення печінки в грудній порожнині.

Переважає більшість вчених із країн Європейського Союзу та США підкреслюють, що наявність печінки в грудній порожнині вірогідно зменшує виживання новонароджених з ПДГ.

Сучасні дослідження пропонують трьохвимірну сонографію чи МРТ, як кращий спосіб визначення ступеня легеневої гіпоплазії, шляхом направленою вимірювання загального об'єму легень та прогнозування неонатальної смертності. Але, більшість дослідників вважають ЛТІ одним

з кращих сонографічних пренатальних прогностичних індексів, опираючись на який можна розробляти тактику інтра- та постнатального лікування дітей з ПДГ. Проте, для більшої об'єктивізації ступеня гіпоплазії легень, ученими нашого інституту розроблена пренатальне вимірювання легенево-феморального індексу (ЛФІ).

Лікувальна тактика і стратегія

Протягом останніх років підходи до тактики і стратегії лікування ПДГ переглянуті через незадовільне виживання новонароджених з цією патологією при традиційному лікуванні. До середини 80-х років ХХ сторіччя проводили екстрену хірургічну корекцію ПДГ, відразу після установа діагнозу. Причому, чим тяжчий клінічний перебіг захворювання, — тим невідкладнішими були покази до операції. При цьому, безпосередньо після операції, у деяких дітей справді відмічались нормальні показники газів крові, при $Fi O_2$ менше 1,0 та низькому вентиляційному тиску. Проте, пізніше, через декілька годин та навіть днів, виникало прогресуюче погіршення показників газів крові, з її шунтуванням справа наліво, в результаті вираженого спазму легеневих артерій. Погіршення, яке наступало за світлим проміжком, і відмічалось безпосередньо після операції, обумовлене декількома факторами. Серед них: підвищення внутрішньочеревного тиску, з недостатньою вісцеральною та периферичною перфузією, обмеження екскурсії діафрагми; перерозтягнення альвеол в гіпоплазованій легені, зі зменшенням альвеолярно-капілярного кровотоку; вивільнення вазоактивних цитокінів. Тому, більшість авторів стверджують про те, що лікувальна тактика має бути націлена на стабілізацію респіраторного та гемодинамічного статусу, шляхом зменшення високо лабільного тону легеневих судин, а також протидію наслідкам персистуючої фетальної циркуляції крові. Ці патофізіологічні принципи формують основу нової сучасної стратегії ведення новонароджених з ПДГ.

В даний час, більшість авторів повідомляє про відтермінування оперативного лікування ПДГ на 24–48 годин, після народження дитини. У випадках виразної легеневої гіпертензії доопераційна підготовка може тривати до 14 діб і більше. Цей період часу необхідний для установа оптимального режиму вентиляції, що дозволяє сподіватись на мінімізацію чи повну ліквідацію реактивної легеневої гіпертензії.

Не дивлячись на застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕСМО), високочастотної осциляторної вентиляції легень, інгаляції оксиду азоту тощо, рівень постнатальної смертності при ПДГ залишається високим. Це спонукало вчених до пошуку нових методик

хірургічного лікування. Враховуючи можливість діагностики ПДГ на ранніх термінах вагітності, деякими вченими були запропоновані хірургічні методики пренатальної корекції ПДГ.

Основи сучасної відкритої хірургії плода було закладено в кінці 1970-х та на початку 1980-х deLorimier та Harrison, дитячими хірургами в Університеті Каліфорнія, Сан-Франциско. Після 11 невдалих спроб, наступні 5 операцій були вдалим, діти народились життєздатними. Втручання проводили в терміні гестації 20–30 тижнів, через те, що маніпуляції в більш пізніші терміни різко збільшують ризик передчасних пологів. Передчасний розрив мембрани оболонки плода та дострокові пологи, що траплялися майже в усіх випадках відкритої хірургії плода, були основними ускладненнями даної методики. Також, велику проблему, при цій методиці, представляла гернійована печінка, низведення якої часто призводило до кровотечі або компресії печінкової вени, а наявність вісцероабдомінальної диспропорції вимагала використання штучних заплат. Для вправлення органів черевної порожнини пропонувалося створення гастрошизису в матці, проте, при цьому, відмічалось вагомое зростання смертності. Навіть у випадках відсутності гернізації печінки виживання при відкритій хірургії плода не перевищувало 41%.

Через відсутність покращення виживання у новонароджених з ПДГ, які перенесли внутрішньоматкове відкрите хірургічне втручання, в порівнянні з традиційним хірургічним лікуванням та комплексом інтенсивної допомоги, — більшість дослідників відмовились від цієї методики.

Іншим внутрішньоматковим методом лікування ПДГ у плодів є тимчасова оклюзія трахеї. Вченими було помічено, що обструктивні захворювання респіраторного тракту у плода створюють умови непропорційного росту легень. Цю особливість було вирішено використати для лікування плодів з ПДГ. Вважалося, що процедура оклюзії трахеї буде індукувати гіперплазію легень, шляхом перешкоджання виходу легеневої рідини, яка секретується епітелієм трахеобронхіального дерева. Принцип оклюзії трахеї, як метод стимуляції росту легень у плодів з ПДГ, був вперше представлений Wilson і його колегами з дитячого госпіталю м. Бостона, в 1994 році. В серії експериментів вони продемонстрували перев'язку трахеї, яка попереджувала легеневу гіпоплазію у плодів овець з хірургічно створеною діафрагмальною грижею. Ця робота продемонструвала можливість росту легень, проте, на тлі глибокої недостатності сурфактанту. В моделі на тваринах цей дефіцит може бути скорегований підготовкою природного сурфактанта, але майбутня доза, інтервал та час замісної терапії потребував вивчення. Більше того, навіть, якщо дисфункцію сурфактанту

буде успішно виправлено, поки-що немає підстав для ствердження, що подальша функція сурфактантної системи буде нормальною. Було доведено, що втрата пневмоцитів 2 порядку залежить від протяжності та часу перев'язки трахеї. De Raere (1997р.) показав, що оклюзія трахеї більш ніж на 2 тижні призводить до клінічно достовірного зменшення сурфактанту, а після 6 тижнів перев'язки — пневмоцити 2 типу необоротно пошкоджуються. Роботи Piedboeuf (1997р.) довели, що щільність клітин, що виробляють сурфактант протеїн С значно зменшується, навіть за тиждень після перев'язки трахеї.

Колектив дослідників під керівництвом M. Harrison (2003 р.) значно вдосконалив методику оклюзії трахеї у плодів, що призвело до подальшого застосування титанових кліпс та, пізніше, до ендоскопічного змінного внутрішньотрахеального балону. Балон видаляється під час позаматкової інтранатальної процедури (EXIT), протягом якої також проводиться інтубація дитини, до пересічення пуповини. Після стабілізації стану дитини проводиться хірургічна корекція дефекту діафрагми. Проте, ендоскопічний доступ може мати суттєві недоліки, в залежності від клінічного перебігу. Так, наприклад, можуть бути значні проблеми при виконанні операції в обмеженому просторі. Більше того, виконання більшості складних завдань неможливе з доступними на сьогодні інструментами.

Клінічні результати, отримані після оклюзії трахеї у плодів з ПДГ, різноманітні. В одному з досліджень, успішне ендоскопічне розташування трахеального балону досягалось після лапаротомії у матері, на 25 тижні вагітності. Це призвело до рівня виживання в 73% у групі пацієнтів з герніацією печінки та ЛКІ менше ніж 1,4. Проте, цей рівень виживання не доводить достовірної різниці в порівнянні з тими новонародженими, які отримували тільки агресивну постнатальну інтенсивну допомогу, де виживання склало 77%. Також, ентузіазм з приводу оклюзії трахеї помірний через результати інших досліджень. Ця стратегія продовжує вивчатись в багатьох країнах. Було створено Європейський проект «Eurofetus» по вивченню та лікуванню плодів та новонароджених з ПДГ, до якого увійшли клініки Бельгії, Німеччини, Швеції, Італії та Франції. Поточні прогресивні випробовування цього проекту, який проводить та очолює J. Deprest та колеги, дає дуже багатообіцяючі результати в групі пацієнтів з ПДГ. Проміжні результати демонструють 50% рівень виживання в групі пацієнтів, у яких визначений рівень виживання менший за 10%, при звичайному постнатальному лікуванні.

На думку деяких дослідників, суттєву допомогу в зниженні смертності дітей з ПДГ може надати екстракорпоральна мембранна оксигенація

(ЕСМО). ЕСМО це життєзберігаюча технологія, що проводить насичення крові киснем, шляхом часткового «обходу» серця та легень впродовж тривалого часу. В 1976 році вперше було опубліковане повідомлення про вдале застосування ЕСМО у новонародженого. За допомогою цього метода з успіхом можна лікувати персистуючу ідіопатичну легеневу гіпертензію новонароджених. Найбільшу цікавість для хірургів, в цьому плані, представляє ПДГ з респіраторним дистрес синдромом, що розвинувся в перші години після народження. Смертність при цьому сягає 80–90%. Для застосування ЕСМО при ПДГ існують чіткі покази: гестаційний вік не менше 34 тижнів, маса тіла не менше 2 кг, штучна вентиляція легень не більше 7–10 діб, відсутність ефекту від інтенсивної допомоги, стійка гіпоксія впродовж більше 4 годин, ацидоз при введенні бікарбонатів, баротравма, відсутність внутрішньошлуночкових крововиливів та коагулопатії. Також, існує багато ускладнень при використанні ЕСМО у новонароджених: кровотечі (внаслідок гепаринізації), нестабільність гемодинаміки, гіпоксія, аритмія, порушення функції нирок, пневмоторакс, неврологічні порушення тощо.

Стратегія відстроченої хірургії з використанням ЕСМО покращила виживання новонароджених високого ризику з ПДГ з 20% до 55%. Переваги доопераційної стабілізації підкреслюють і інші дослідники, які застосовували ЕСМО. Відстрочене хірургічне втручання призводить не тільки до зростання виживання серед пацієнтів прооперованих, в середньому, у віці 100 годин, але і зменшує необхідність в ЕСМО.

Подальше дослідження ПДГ спонукало вчених до пошуку технологій, що забезпечать респіраторну підтримку дітям з перших секунд життя, легені яких нездатні до адекватної функції. Рішенням для таких немовлят стало — позаматкове інтранатальне лікування (EXIT). Такі перинатальні втручання використовувались принаймні в 3 центрах США, як альтернативний підхід до порятунку пацієнтів з важкою ПДГ, діагностованою внутрішньоутробно. Під час EXIT у плодів застосовують ЕСМО, при неспроможності штучної вентиляції легень і, в тому числі, — високочастотної. Рациональність цього методу полягає в переміщенні пацієнта від плаценти до ЕСМО та уникненні гіпоксії, ацидозу, гіпотензії та баротравми, що пов'язані зі стандартною реанімацією новонародженого. Ранні результати заохочуючі. Проте, наскільки ці методи ефективніші за стандартну постнатальну терапію дотепер — не встановлено.

З моменту вирішення питання, що гіпоплазовану(і) легеню(і), не можна зкорегувати хірургічно, стало ясно те, що медичне ведення немовлят з ПДГ має бути націлене на стабілізацію респіраторного та гемодина-

мічного статусу, і таким чином, зменшити високо лабільний тонус легене-вих судин та протидіяти наслідкам персистуючої фетальної циркуляції.

За наявності ПДГ тиск в легеневій артерії складає 55–90 мм. рт. ст. За сприятливого перебігу захворювання, до 3 доби життя, зменшується відношення товщини стінки легене-вих артерій до їх просвіту, а до 8 доби — зменшується резистентність легене-вих судин, іноді навіть без інтенсивної терапії. Ці патофізіологічні принципи формують на сучасному етапі основу нової стратегії ведення відстроченого хірургічного лікування ПДГ.

З 2006 року в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», відділенні хірургічної корекції природжених вад розвитку дітей (завідувач проф. Слепов О. К.) розроблено та впроваджено нову тактику і стратегію лікування новонароджених з ПДГ, яка полягає у відстроченій хірургічній корекції цієї вади, після стабілізації стану пацієнта. Метою нового підходу до лікування цих дітей є покращення результатів лікування ПДГ. Це досягається шляхом диференційованого підходу до визначення готовності до оперативного втручання новонародженого з ПДГ. Термін хірургічного лікування і передопераційної стабілізації залежить від глибини гіпоплазії легень, величини легеневої гіпертензії і відновлення фетального типу кровообігу, із шунтуванням крові справа наліво, через артеріальну протоку. При наявності виразної двобічної гіпоплазії легень, високої легеневої гіпертензії, особливо при внутрішньосерцевому шунтуванні крові справа наліво, показано проведення відповідної інтенсивної терапії.

Згідно розробленого «Способу визначення готовності новонароджених з природженою діафрагмальною грижею до операції», критеріями готовності новонароджених з ПДГ до хірургічної корекції вади є: стабілізація респіраторного (корекція ацидозу та гіпоксії) та гемодинамічного статусу (зниження тиску в легеневій артерії, відсутність право-лівого шунтування крові через відкритий артеріальний проток, стабілізація центральної та периферичної гемодинаміки). Терміном готовності до операції є стабільність зазначених показників протягом 1 доби.

Нами розроблено алгоритм доопераційної інтенсивної терапії у новонароджених з ПДГ з відстроченими термінами хірургічного втручання:

I. В пологовій залі:

- 1) інтубація трахеї трубкою № 3–3,5, ШВЛ мішком Амбу через інтубаційну трубку (при необхідності) або подача зволоженого O_2 ч/з інтубаційну трубку при спонтанному диханні;
- 2) постановка назо-гастрального зонда;
- 3) постановка периферичного внутрішньовенного катетера;

- 4) введення канавіту (віт K1);
- 5) транспортування до відділення реанімації та інтенсивної терапії у спеціалізованому транспортному кювезі, з можливістю підтримки температурного режиму, ШВЛ та моніторингом сатурації крові, артеріального тиску, кардіограми.

II. У відділенні реанімації та інтенсивної терапії:

- 1) ШВЛ (високочастотна осциляторна вентиляція, при необхідності) в режимі гіпервентиляції, з низьким піковим тиском на вдиху (PIP < 25 см вод.ст.), частота дихання 55–70 хв;
- 2) ЕхоКг з доплерометрією (визначення тиску в легеневій артерії та напрямку шунтування крові через відкриту артеріальну протоку);
- 3) Визначення предуктальної і постдуктальної $Sa O_2$ (різниця не більше 5%), А/Т, середнього А/Т, погодинного діурезу;
- 4) Контроль РН та газів крові, мінімум 4 рази на добу (підтримка компенсованого алкалозу);
- 5) в/в інфузія, в об'ємі 80–100 мл/кг/добу (глюкозо-сольові розчини, аміновен-інфант);
- 6) алкалізація (розчин соди 4%) ч/з перфузор, протягом доби або болюсно кожні 3–4 години (підтримка РН на рівні 7,45–7,55);
- 7) симпатоміметики: добутамін 5–20 мкг на 1 кг маси тіла за хв, дофамін 3–10 мкг на 1 кг маси тіла за хв, з метою підтримки середнього артеріального тиску в межах 40–50 мм рт.ст.;
- 8) перлінганіт, нітрогліцерин — 0,5–2 мкг на 1 кг маси тіла за хв, з метою зниження легеневого опору — при високій легеневій гіпертензії, із шунтуванням крові справа наліво через артеріальну протоку;
- 9) седація: фентаніл — 3 мкг на 1 кг маси тіла за годину або морфін 5–10 мкг на 1 кг маси тіла за годину.

Хірургічна тактика при ПДГ залежала від: локалізації і розміру дефекту, наявності чи відсутності гризового мішка, заднього м'язового валика. При розмірі дефекту, площа якого становить до 1/3 від площі усього купола діафрагми, пластику проводили з використанням власних тканин діафрагми, шляхом накладання на краї дефекту вузлових швів, нерозсмоктуючою плетеною ниткою, 2/0, з інтервалом 3–5 мм. При частковій або повній відсутності заднього м'язового валика верхній край дефекту фіксували за Х ребро, за власною методикою (Патент України № 114136 від 2017 р). При величині дефекту від 1/3 до 1/2 площі діафрагми проводили комбіновану пластику: з використанням власне тканин діафрагми

та клаптя на ніжці, із м'язів передньої черевної стінки, за власною методикою (Патент України № 75150 від 2012 р). Якщо є великий задній дефект діафрагми, і довжини клаптя м'язів передньої черевної стінки бракує для його закриття, нами розроблено операцію з модифікацією комбінованої пластики діафрагми. При цьому, задній великий дефект діафрагми переводили в передній, шляхом відсічення і переміщення діафрагми на «ніжках» назад, з підшиванням по усій її напівкожності за ребро. Передній, утворений, дефект діафрагми заміщували клаптем із м'язів ПЧС (Патент № 99373 від 2015 р.).

При дуже великих дефектах діафрагми, більше 1/2 її площі, або при аплазії,— використовували тотальне заміщення купола діафрагми великим клаптем із м'язів передньої черевної стінки. Дренування плевральної порожнини, на боці ПДГ, не проводили.

Профілактика

Профілактика природженої вади розвитку потрібна на ранніх етапах. До первинної профілактики відносяться проблеми планування вагітності. Проте, відомо, що соціальна відповідальність та здоровий спосіб життя особи можуть мінімізувати ризик появи природжених вад розвитку у сім'ї.

Нами розроблено показання для проведення вторинної профілактики ПДГ у плодів шляхом переривання вагітності в терміні до 22 тижнів гестації плода. Показання для переривання вагітності при ПДГ у плода:

I. При ізольованій ПДГ

- 1) агенезія (аплазія) купола діафрагми;
- 2) двобічна ПДГ і, в тому числі двобічна агенезія (аплазія) діафрагми;
- 3) наявність печінки в грудній клітці на боці ПДГ;
- 4) аплазія або глибока гіпоплазія обох легень ($ЛТІ < 0,08$, а $ЛКІ \leq 1,0$, хоча би одного з них);
- 5) критична гіпоплазія лівих відділів серця.

II. При асоційованих вадах розвитку:

- 1) асоційовані важкі вади розвитку і, в тому числі множинні, не сумісні із життям — серцево-судинної, сечовидільної та центральної нервової систем, а також опорно-рухового апарату, навіть при нормальних показниках ЛТІ та ЛКІ;
- 2) супутня хромосомна патологія (хвороба Дауна, синдром Патау-Смітта, тощо).

Список використаних джерел

3. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research annual report 2012. Rome (Italy): International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research; 2013:250.
4. Beaumier CK, Beres AL, Puligandla PS, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network: Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 731–733.
5. Puri P. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia. *Congenital diaphragmatic hernia*. Basle Karger, 1989. 22–27.
6. Morris I. Bierman, B.S., M.D. Diaphragmatic Hernia, Non-Traumatic *Radiology* September 1924 3:233–239
7. Sergio G. Golombek The History of Congenital Diaphragmatic Hernia from 1850s to the Present *Journal of Perinatology* 2002; 22:242–246.
8. CHERUBS Information and the History of Congenital Diaphragmatic Hernia (2008 reprint) <http://cdhsupport.blogspot.com/2010/11/information-and-history-of-congenital.html>.
9. Harrison M. R. Correction of diaphragmatic hernia in utero V. Initial clinical experience/ Harrison M. R., Langer J. C., Adzick N. S., et al. j. . *Pediatr Surg*. 1990.25: 47–55.
10. Harrison M., Keller R., Hawgood S. et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*. 2003. 349. 1619–1924.
11. Deprest J., Jani J., Gratacos E. et al. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 2005. 29. 94–103.
12. Hirose S. The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. *Semin Neonatol*. — 2003. 8. 207–214.
13. Garne E, Haeusler M, Barisic I et al (2002) Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:329–333
14. Seaward GR The fetal chest. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds) *Diagnostic ultrasound*, 3rd edn. Elsevier/Mosby, St. Louis, (2005) pp 1303–1321.
15. Levine D, Barnewolt CE, Mehta TS et al (2003) Fetal thoracic abnormalities: MR imaging. *Radiology* 228:379–388,
16. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM et al (1999) Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology* 212:43–48.
17. Sweet SC, Spray TL, Huddleston CB, et al. Pediatric lung transplantation at St. Louis Children's Hospital 1990–1995 *Am J Respir Crit Care Med*, 155 (1997), pp. 1027–1035.
18. Huddleston CB, Sweet SC, Mallory GB, Hamvas A, Mendeloff EN. Lung transplantation in very young infants *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Nov;118(5):796–804.
19. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, Group FT Feticoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:121–126.
20. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, Valencia CM, Done E, Martinez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:304–310.
21. Done E, Gratacos E, Nicolaides KH, Allegaert K, Valencia C, Castanon M, Martinez JM, Jani J, Van Mieghem T, Greenough A, Gomez O, Lewi P, Deprest J. Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:77–83.

22. Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B, Laberge JM, Lerut TE, Deprest JA. The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg*. 1998;33:299–303.
23. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:107–9.
24. Puligandla P.S., Skarsgard E.D., Offringa M. et al. (2018) Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*, 190(4): E103–E112.
25. Гордієнко І.Ю., Слепов О.К., Тарапунова О.М., Гребінченко Г.А., Носко О.В. Спосіб визначення відповідності розмірів легенів плода терміну вагітності. ДУ «ІПАГ НАМН України». Пат. 104531 Україна, МПК14А61В10/00. 201214559 від 19.12.2012, опубл. 10.02.2014, бюл. № 3
26. Бараков В.Я. Аномалии развития и врожденные диафрагмальные грыжи диафрагмы / Бараков В.Я. — Самарканд: 1992. — С. 30–34.
27. Kluth D, Tenbrinck R, von Ekesparre M, Kangah R, Reich P, Brandsma A, Tibboel D, Lambrecht W. The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *Journal of Pediatric Surgery Volume 28, Issue 3, March 1993, Pages 456–463*
28. Ganesh Elumalai, Kelly Deosaran. CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA” EMBRYOLOGICAL BASIS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE. Department of Embryology, College of Medicine, Texila American University, South America Elixir Embryology 100 (2016) 43723–43728.
29. Clugston RD, Zhang W, Alvarez S, De Lera AR, Greer JJ. Understanding Abnormal Retinoid Signaling as a Causative Mechanism in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 May 15.
30. Sluiter I, Veenma D, van Loenhout R, Rottier R, de Klein A, Keijzer R, et al. Etiological and pathogenic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2012 Oct. 22(5):345–54.
31. Bielinska M. Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects. / Bielinska M, Jay PY, Erlich JM et al. // *Ann Med*, 2007, 39:261–274.
32. Skandalakis J.E. The diaphragm./ Skandalakis J.E., Gray S.W., Ricketts R.R. // *Embryology for surgeons*, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, pp 491–539.
33. Clugston R. D. Teratogen-induced, dietary and genetic models of congenital diaphragmatic hernia share a common mechanism of pathogenesis. / Clugston RD, Klattig J, Englert C et al. // *Am J Pathol*, 2006, 169:1541–1549.
34. Babiuk R.P., Greer J.J. Diaphragm defects occur in a CDH hernia model independently of myogenesis and lung formation. / Babiuk R. P., Greer J. J. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283: L1310–L1314.
35. Greer JJ. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Nov 1;189(2):232–40. doi: 10.1016/j.resp.2013.04.015. Epub 2013 May 9. Review.
36. Kardon, Kate G. Ackerman, David J. McCulley, Yufeng Shen, Julia Wynn, Linshan Shang, Eric Bogenschutz, Xin Sun, Wendy K. Chung. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies *Gabrielle Disease Models & Mechanisms* 2017 10: 955–970;
37. Badillo, A. and Gingalewski, C. (2014). Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Semin. Perinatol*. 38, 92–96. doi:10.1053/j.semperi.2013.11.005

38. Kotecha S., Barbato A., Bush A. Congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir J* 2012; 39: 820–829.
39. Taylor George A. Imaging of congenital diaphragmatic hernias. / George A. Taylor, Omolola M. Atalabi, Judy A. Estroff // *Pediatr Radiol*. 2009.39.6–16.
40. Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. Congenital Diaphragmatic Defects: Proposal for a New Classification Based on Observations in 234 Patients. *Pediatr Dev Pathol*. 2012 Jul-Aug;15(4):265–74. doi: 10.2350/11-05-1041-OA.1. Epub 2012 Mar 7.
41. Вавилов А. В. Результаты лечения врожденных диафрагмальных грыж у детей первых дней жизни / Вавилов А. В., Барская А. М., Хасянзанов А. К. // *Дет. Хирургия: Москва*, 2006. — № 1. — С. 42–46.

РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС–СИНДРОМ (РДС)

Т. К. Знаменська

Визначення

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) — це гостре захворювання легень, яке виникає переважно в недоношених новонароджених внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту і незрілості дихальної системи. Його клінічні симптоми з'являються невдовзі після народження, а клінічний перебіг за відсутності лікування супроводжується погіршенням стану протягом перших 2 днів життя. Історична назва цього захворювання — «хвороба гіалінових мембран».

Епідеміологія

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) переважно виникає у недоношених новонароджених. Це захворювання діагностується приблизно у 15% усіх дітей з малою масою при народженні. Захворюваність зростає зі зменшенням гестаційного віку. Частота РДС становить $\approx 91\%$ у дітей, які народились при терміні гестації 23–25 тиж., 88% — при терміні гестації 26–27 тиж., 74% — в 28–29 тиж. і 52% — у 30–31 тиж. РДС може траплятись також і у доношених дітей, які страждали внутрішньоутробно або під час пологів чи народились шляхом елективного кесарського розтину до досягнення 39 тиж. вагітності. Захворювання частіше виникає у хлопчиків. Використання сучасних методів профілактики і лікування цього захворювання у розвинутих країнах зменшили летальність до $< 10\%$.

За даними офіційної статистики з акушерських стаціонарів частота РДС в Україні у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням, насамперед ВШК, у сучасних вітчизняних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених помирає основна частка пацієнтів.

Етіологія

Основною причиною виникнення РДС є дефіцит легеневого сурфактанту, що виникає внаслідок невідповідності між його споживанням і продукцією. Сурфактантна недостатність спричиняється, насамперед, незрілістю альвеолоцитів II типу, що характерно для новонароджених дітей з гестаційним віком менше 34 тиж. Первинний дефіцит сурфактанту, однак, може бути пов'язаний не лише з передчасним народженням немов-

ляти, а й з негативним впливом перинатальних чинників ризику, перш за все, перинатальної гіпоксії, що призводить до ацидозу, ішемії легень й ураження клітин, які продукують сурфактант. Синтез сурфактанту може порушуватись також унаслідок гіповолемії (гіпоперфузії легень) будь-якого походження. Сучасні дані свідчать, що певну роль у виникненні цього захворювання можуть відігравати генетичні фактори.

Чинниками ризику недостатньої продукції або інактивації сурфактанту незалежно від терміну гестації також вважають *діабет або хоріоамніоніт у матері, народження без пологової діяльності* (кесарський розтин), *гіпотермію* новонародженого, *вдихання високих концентрацій кисню, механічне ушкодження легень* під час первинної реанімації і в перші години надання допомоги (баро-, волюм- або ателектотравма).

Патогенез

Недостатня кількість сурфактанту в легенях новонароджених не може забезпечити формування потрібної функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ), спричиняє розвиток ателектазів, зменшення активної альвеолярної поверхні та податливості легень, що погіршує газообмін у легенях (рис. 1). Прогресуючому розвитку ателектазів також сприяють відносно висока податливість грудної клітки, а також загальна структурна незрілість легеневої тканини.

Розвиток захворювання супроводжується підвищенням проникності альвеолярних капілярів, вторинним ураженням сурфактантної системи і формуванням гіалінових мембран. Утворення гіалінових мембран, що відбувається унаслідок потрапляння білків на поверхню альвеол, є радше маркером ніж суттєвою патологічною ознакою хвороби. Цей процес не є специфічним для РДС новонароджених і може супроводжувати розвиток пневмоній, гострого РДС, серцевої недостатності, ниркової недостатності, а також бути наслідком отруень токсичними газами тощо.

Патоморфологія

Легені безповітряні, тонуть у воді. Мікроскопічне дослідження виявляє дифузні ателектази і некроз клітин альвеолярного епітелію. Чимало з розширених термінальних бронхіол та альвеолярних ходів містять еозинофільні (гіалінові) мембрани на фібринозній основі. Гіалінові мембрани з меншою ймовірністю знаходять у легенях новонароджених, які померли від РДС у перші години життя.

Примітки: * — шунт справа наліво через відкриту артеріальну протоку (ВАП), овальне вікно (ВОВ), а також на рівні легень; ** — VQ — вентиляційно-перфузійне.

Класифікація

РДС класифікують за тяжкістю, яка визначається клінічною тяжкістю дихальних розладів (ДР) і рентгенологічною стадією захворювання (3–4 стадії характеризують тяжкі форми РДС).

Клінічна картина

Про можливий розвиток РДС свідчать ДР, які з'являються і прогресують невдовзі після народження. Характерним є «легеневий» тип цих розладів — тахіпноє (> 60/хв.)/диспноє), ретракції, експіраторний стогін, парадоксальне дихання, роздування крил носа, а також центральний ціаноз під час дихання повітрям. Крім того, можуть виявлятися артеріальна гіпотензія, периферичні набряки, олігурія. Під час аускультатії легенів спочатку вислуховується ослаблене дихання, пізніше — розсіяні крепітуючі і/або дрібноміхурцеві хрипи. Типовими є сплюснена грудна клітка та дещо збільшений в об'ємі живіт. У нетяжких випадках через 2–3 дні настає позитивна динаміка — зменшується вияв ознак ДР, зростає діурез, зменшуються набряки, підвищуються м'язовий тонус і рухова активність.

Діагностика

Дані анамнезу: передчасні пологи (особливо пологи при терміні вагітності < 34 тиж.); асфіксія новонародженого; діабет у матері; елективний кесарський розтин; кровотечі в 3-му триместрі вагітності; артеріальна гіпотензія у матері; попередні випадки народження дітей з РДС; багатоплідна вагітність; чоловіча стать дитини.

Результати *антенатального визначення* зрілості сурфактантної системи плода (співвідношення лецитин/сфінгомієлін < 2, відсутній фосфатидил-гліцерол в амніотичній рідині свідчать про підвищений ризик виникнення РДС). Крім цих показників, в амніотичній рідині визначають також співвідношення сурфактант-альбумін, питому кількість ламелярних тілець тощо. Але жоден з цих методів не використовується рутинно в Україні, хоча вони можуть бути корисними для визначення потреби антенатального призначення стероїдів.

Позитивний результат *постнатального* «пінного» тесту свідчить про зрілість легень (відразу після народження набирають у пробірку 0,5 мл шлункового вмісту дитини, додають 0,5 мл фізіологічного розчину і 1,0 мл 95% етилового спирту, після чого струшують 15 с; результат оцінюють на тлі темного паперу за умови доброго освітлення — щільне кільце міхурців на поверхні рідини свідчить про позитивний результат). Негативний результат цього тесту можна використати для визначення немовлят, яким потрібне профілактичне введення сурфактанту, але, враховуючи зміну



Рис. 2. РДС, 3 стадія. Видно «повітряні бронхограми». Зонд у шлунку. Судинний катетер в аорті, введений через артерію пуповини

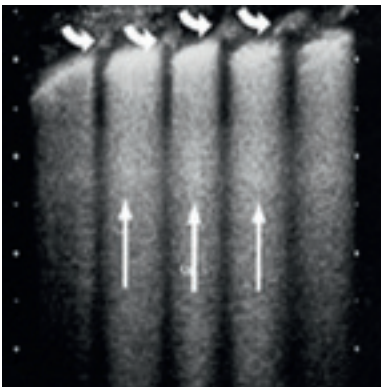


Рис. 3. Поздовжнє УЗ-сканування грудної клітки (легень) новонародженого з РДС. Між ребрами (вигнуті стрілки) можна побачити компактні В-лінії (вертикальні стрілки). Не видно чітких плевральних ліній між ребрами

рекомендацій щодо профілактичного застосування сурфактанту, це є непрактичним і в сучасних умовах не використовується.

Об'єктивні дані. ДР легеневого типу виникають у перші 6 годин життя дитини і підсилюються у динаміці протягом наступних 2 днів. Щоб підтримати рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO_2) > 90% або PaO_2 > 50 мм рт. ст. потрібно використовувати додатковий кисень.

Рентгенографія органів грудної клітки. Рентгенографічні дані є найбільш специфічними щодо встановлення діагнозу РДС. Залежно від тяжкості виявлених рентгенологічних змін розрізняють 4 стадії РДС: 1 стадія — дрібна зернистість з «повітряними бронхограмами», що не виходять за межі тіні серця; границі серця чітко визначаються; 2 стадія — з'являється типовий дифузний сітчасто-зернистий рисунок з помірно зниженою прозорістю легневих полів; «повітряні бронхограми» виходять за межі тіней серця та вилочкової залози; 3 стадія — зливні затемнення, утворені численними сітчасто-зернистими тінями; «повітряні бронхограми» доходять до розгалужень 2-го і 3-го порядку; продовжує знижуватись загальна прозорість легневих полів (рис. 2); 4 стадія — «білі легені», повне затемнення усіх легневих полів; відсутні «повітряні бронхограми»; тінь серця не контурується.

Ультразвукове дослідження легень. Сонографічними ознаками РДС вважають зникнення горизонтальних артефактів (А-ліній), які характерні для здорових легень, і компактні вертикальні артефакти (В-ліній) (рис. 3), пов'язані з нечіткими або непостійними плевральними лініями.

Лабораторні дані: порушення газообміну (артеріальна гіпоксемія з pO_2 < 50 мм рт. ст.); гіперкапнія (pCO_2 > 45 мм рт. ст.); метаболічний/змішаний ацидоз ($\text{pH} \leq 7,2$).

З використанням сучасних методів профілактики і лікування класичний перебіг РДС змінився. Профілактичне застосування антенатальних стероїдів, створення позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) і раннє введення сурфактанту можуть фактично запобігати розвитку захворювання в одних немовлят і полегшувати його клінічний перебіг в інших. За таких умов типові рентгенологічні зміни у легенях («матове скло з повітряними бронхограмами») нечасто трапляються сьогодні.

Диференціальна діагностика

Включає природжену (аспіраційну) пневмонію, транзиторне тахіпное новонародженого, набряк легень, природжені аномалії легень тощо. Окрім клінічних даних, використовують результати стандартного додаткового обстеження (рентгенографія органів грудної клітки, повний загальний аналіз крові, гематокрит, вміст глюкози в крові, бактеріологічне дослідження крові, газовий склад артеріальної (або капілярної) крові, КЛС і/або пульсоксиметрія).

Лікування

Враховуючи, що РДС є транзиторним захворюванням, основні завдання його лікування — підтримати життєві функції, запобігти поза-легеневим ускладненням і вторинному ураженню легень до моменту початку адекватної продукції власного сурфактанту. Оптимальною стратегією допомоги новонародженим із РДС є початкове призначення CPAP з раннім лікувальним уведенням сурфактанту. Для покращення успіху неінвазійної ДП і скорочення тривалості ШВЛ призначають метилксантини і стероїди, а також застосовують стратегію прийнятної гіперкапнії.

Допомога в пологовому залі і постнатальна профілактика РДС. Своєчасна й ефективна первинна стабілізація стану має принципове значення у разі передчасного народження дитини, насамперед, щодо профілактики ураження легень. Важливо залучити до первинної допомоги кожному недоношеному новонародженому найбільш кваліфікований персонал (неонатолога і неонатальних медсестер).

За наявності самостійного дихання відтермінувати перетискання пуповини до 60 с після народження, утримуючи недоношену дитину нижче рівня плаценти, щоби сприяти плаценто-фетальній трансфузії; або швидко 3–4 рази «відтиснути» кров із пуповини в напрямку до дитини, якщо з будь-яких причин очікування неможливе. Температура повітря у пологовому приміщенні (суміжній кімнаті, де надають допомогу дитині) має перевищувати 25 °C; для зниження ризику гіпотермії під час надання початкової

допомоги дітям з терміном гестації < 28 тиж. слід застосовувати поліетиленові мішки або оклюзійне обгортання прозорою плівкою під джерелом променевого тепла; для запобігання перегрівання передчасно народженої дитини під джерелом променевого тепла використовувати сервоконтроль температури тіла протягом перших 10 хв надання допомоги. Приєднати датчик пульсоксиметра до правого зап'ястка (долоні) недоношеної дитини відразу після народження. За наявності самостійного дихання починати стабілізацію дихальної функції новонародженої дитини за допомогою СРАР через маску, носові канюлі або назофарингеальну трубку з тиском щонайменше 5–6 см H₂O. За відсутності самостійного дихання або наявності брадикардії обережно вентилювати легені з піковим тиском на вдиху (PIP) 20–25 см H₂O через маску з наступним застосуванням СРАР після відновлення самостійного дихання. Останні дані свідчать, що «наповнення» легень тривалістю понад 5 с може бути небезпечним, а тому не рекомендується. Під час ШВЛ уникають надмірного дихального об'єму, обмежуючи максимальний тиск на вдиху і створюючи постійний позитивний тиск на видиху. Концентрацію кисню, яку використовують під час реанімації, потрібно контролювати за допомогою змішувача; початкова концентрація кисню для дітей з терміном гестації < 28 тиж. становить 30%, а для новонароджених 28–32 тиж. — 21–30%; потребу збільшувати або зменшувати концентрацію кисню слід визначати за даними пульсоксиметрії, яку розпочинають відразу після народження. Початковий показник SpO₂ може становити 40–60%, у віці 5 хв. — 50–80%, а до досягнення 10 хв. життя він має перевищити 85%. Якщо стан дитини не покращився після ШВЛ через маску/канюлі, слід інтубувати трахею. Значно недоношеним немовлятам, які у комплексі стабілізаційних заходів потребують інтубації трахеї, слід вводити сурфактант. Правильність місцезнаходження трубки підтверджують за допомогою колориметричної капнометрії.

Після початкової стабілізації стану недоношену дитину з ДР якомога скоріше переводять у відділення (палату) інтенсивної терапії, використовуючи для цього транспортний інкубатор і не припиняючи потрібну дихальну підтримку.

Тепловий захист. На додаток до заходів теплового захисту під час надання первинної допомоги в пологовій залі (операційній) новонароджені з потенційним РДС потребують перебування в умовах постійного термонеутрального середовища, що забезпечуються у інкубаторі або під джерелом променевого тепла на реанімаційному столику. Охолодження передчасно народженої дитини гальмує синтез сурфактанту і призводить до прогресуючого погіршення загального стану.

Профілактичне і лікувальне застосування сурфактанту. Новонародженим з РДС слід вводити сурфактанти природного походження. В Україні сьогодні зареєстровано лише такі сурфактанти — порактант альфа (Куросурф® [80 мг фосфоліпідів/мл]), берактант (Сурванта® [25 мг/мл]) і кальфактант (Инфасурф® [35 мг/мл]).

Профілактичне введення сурфактанту (в перші 15 хв життя дитини після стабілізації стану) в пологовому приміщенні потрібно передбачити новонародженим з терміном гестації < 28 тиж., матері яких не отримали стероїди профілактично, і/або новонародженим з терміном гестації < 32 тиж., які потребують інтубації трахеї для стабілізації стану в комплексі заходів початкової (реанімаційної) допомоги.

Слід надавати перевагу ранньому лікувальному введенню сурфактанту після початкового призначення СРАР з тиском щонайменше 5–6 см Н₂O. Зокрема, новонародженим з терміном гестації ≤ 26 тиж. таке введення показано, якщо $FiO_2 > 0,30$; а немовлятам з гестаційним віком > 26 тиж. — якщо $FiO_2 > 0,40$. Першу лікувальну дозу препарату потрібно ввести якомога скоріше (оптимально — в перші 2 год. життя дитини). Не рекомендується розпочинати лікування сурфактантом після 15 год. життя дитини. Уведення порактанту альфа в початковій лікувальній дозі 200 мг/кг є клінічно ефективнішим ніж у дозі 100 мг/кг або введення берактанту в дозі 100 мг/кг. У початковій дозі 200 мг/кг застосовується тільки порактант альфа. У дітей, які дихають самостійно і знаходяться на СРАР, проте через зростання кисневої залежності потребують введення сурфактанту (неефективне СРАР), останній доцільно вводити, використовуючи методику INSURE. Як альтернатива INSURE також можуть використовуватись методики «менш інвазивного» введення (LISA/MIST), зокрема, і для повторного введення сурфактанту. Другу, а за потреби і третю дозу сурфактанту, слід вводити, якщо після першого введення сурфактанту ознаки РДС прогресують, зокрема, зберігається (виникає) стійка потреба в кисні або необхідність лікування з використанням ШВЛ. Повторна доза порактанту альфа становить 100 мг/кг; дози інших препаратів сурфактанту у разі повторного введення не змінюються. Сурфактант може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією, і може вводитись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі.

Техніка введення сурфактанту. Розрізняють 3 методи введення сурфактанту: 1) техніка INSURE; 2) «менш інвазивна» техніка введення сурфактанту дитині, яка дихає самостійно — LISA; 3) техніка введення сурфактанту за умови попереднього лікування дитини за допомогою ендотрахеальної ШВЛ (інстиляція сурфактанту через зонд, уведений до ЕТТ,

або інстиляція сурфактанту через додатковий порт ЕТТ). Менш інвазивна техніка введення сурфактанту вважається найефективнішою, оскільки порівняно з іншими утручаннями достовірно зменшує поєднану частоту смерті або БЛД, потребу в механічній вентиляції, а також частоту БЛД на 36 тиж. у дітей, які вижили.

Сурфактант вводять ендотрахеально інстиляцією через зонд (катетер) з одним отвором на кінці, уведений до ендотрахеальної трубки або безпосередньо у трахею («менш інвазивне» або «мінімально інвазивне» введення сурфактанту). Якщо сурфактант вводять за допомогою ЕТТ, використовуючи зонд, його кінець має ледь виступати за край трубки і знаходитись над біфуркацією трахеї. Перед введенням зонд укорочують, щоб запобігти потраплянню сурфактанту до одного з головних бронхів.

Техніку INSURE (інтубація — введення сурфактанту — екстубація на СРАР або неінвазивну вентиляцію) використовують у новонароджених, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (СРАР або неінвазивній вентиляції). Ця техніка передбачає короточасну інтубацію трахеї для введення сурфактанту інстиляцією до ендотрахеальної трубки, відразу після чого здійснюється штучна вентиляція легень реанімаційною Т-системою або мішком тривалістю до 30 хв. Процедуру виконують, застосовуючи знеболення і седацію.

Під час введення сурфактанту без ендотрахеальної трубки безпосередньо до трахеї («менш інвазивне» введення — LISA) дитина має перебувати на СРАР. Кінчик зонда (катетера) потрібно ввести безпосередньо до трахеї на глибину приблизно 1 см (25–26 тиж. гестації), 1,5 см (27–28 тиж. гестації) або 2,0 см (29–32 тиж. гестації) нижче голосових зв'язок. Під час «менш інвазивного» введення сурфактанту ШВЛ не застосовується (дитина дихає самостійно).

Якщо новонароджена дитина перебуває на ШВЛ, безпосередньо перед введенням сурфактанту змінюють параметри вентиляції відповідно до рекомендацій локального протоколу (частота вентиляції — 40–60 за 1 хв., тривалість вдиху — 0,5 с; FiO_2 , щоб підтримати $\text{SpO}_2 > 92\%$).

До моменту введення сурфактанту потрібно забезпечити моніторинг стану життєво важливих функцій дитини, зокрема безперервну пульсоксиметрію. Якщо немає ознак значної обструкції дихальних шляхів, не слід санувати трахею протягом щонайменше 1 год. після введення сурфактанту.

Якщо сурфактант вводять через ЕТТ, зазначену початкову дозу (200 мг/кг або 100 мг/кг залежно від препарату) ділять на 2 введення (дитину повертають на бік, вводять половину дози і вентилюють легені протягом 30–60 с, після чого повертають дитину на інший бік і повторю-

ють процедуру) або вводять одномоментно і вентилюють легені, не змінюючи горизонтального положення дитини на спині. Менш інвазивно сурфактант, як правило, вводять одномоментно в горизонтальному положенні дитини на спині.

Під час уведення сурфактанту необхідно спостерігати за рухами грудної клітки, показниками SpO_2 і ЧСС:

Апноє, зменшення амплітуди рухів грудної клітки і (або) десатурація та брадикардія можуть бути спричинені обструкцією дихальних шляхів сурфактантом.

Якщо виникає апноє (диспноє) з десатурацією нижче 60–80% і (або) брадикардією менше 60/хв, слід розпочати ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку, реанімаційну маску або ЕТТ (якщо дитина заінтубована).

Якщо ефективні рухи грудної клітки не відновляться після початку ШВЛ, підвищити піковий тиск на вдиху на 1–2 см H_2O .

У разі виникнення тривалого апноє і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль на тлі «менш інвазивного» введення сурфактанту припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

У разі зменшення рівня SpO_2 потрібно, перш за все, забезпечити адекватність рухів грудної клітки, а потім, за потреби, підвищувати FiO_2 .

Особливості дихальної підтримки. Усім дітям з ризиком РДС (народженим з терміном гестації < 32 тиж.), які не потребують інтубації і ШВЛ, слід профілактично від моменту народження призначати СРАР. У новонароджених з терміном гестації ≥ 32 тиж. — використовувати СРАР за показаннями (поява дихальних розладів). Важливо використовувати короткі біназальні канюлі або носові маски, а також початковий тиск 6–8 см H_2O . Подальші параметри СРАР визначають індивідуально, залежно від клінічного стану, показників оксигенації і перфузії. Щоби зменшити ризик невдалої екстубації на СРАР, можливою є спроба неінвазивної вентиляції, однак використання цього методу дихальної підтримки в асинхронному може не мати віддалених переваг порівняно із СРАР. Під час відлучення від ШВЛ як альтернативу СРАР у деяких новонароджених можна застосовувати назальні канюлі з високим потоком.

Якщо неінвазивні методи дихальної підтримки виявились неефективними, слід застосовувати стандартну ендотрахеальну ШВЛ, прагнучи водночас максимально скоротити її тривалість. Техніка вентиляції має значно більше значення за специфічний її режим або апарат, що використовується. Доцільно застосовувати вентиляцію з цільовим дихальним об'ємом (VTV), оскільки це скорочує тривалість інвазивної дихальної підтримки, а також зменшує ризик БЛД і ВШК. Початковий дихальний об'єм повинен стано-

вити 4–5 мл/кг з наступною його корекцією відповідно до рівня PaCO_2 й ефективності самостійних дихальних зусиль дитини. Як невідкладна терапія у дітей з ознаками важкої дихальної недостатності на стандартній ШВЛ може застосуватись високочастотна осциляторна вентиляція, насамперед для зменшення ризику виникнення синдрому витоку повітря. Під час ШВЛ слід оцінювати газовий склад артеріальної крові і коригувати відповідні параметри вентиляції, щоби запобігти виникненню значної гіпер- і гіпокапнії, які є небезпечними для мозку дитини. Рутинні седація і використання наркотичних анальгетиків під час ШВЛ не застосовуються. Під час відлучення від ШВЛ доцільно толерувати помірну гіперкапнію (до 55 мм рт. ст.) за умови підтримання рН крові вище 7,22.

Усім немовлятам масою тіла при народженні до 1250 г, які отримують неінвазивну дихальну підтримку і мають високий ризик наступного застосування ШВЛ, з першої години життя потрібно призначати метилксантини. Їх також використовують для прискорення екстубації у новонароджених на ШВЛ. Терапію метилксантинами слід розпочинати відразу після початку ШВЛ. Лікування апное недоношених повинно тривати до досягнення новонародженими гестаційного віку 33–34 тиж., після чого ризик апное значно зменшується. За відсутності кофеїну цитрату призначають амінофілін (еуфілін) у дозі навантаження 8 мг/кг і вводять внутрішньовенно протягом 30 хв. Підтримуючу дозу (1,5–3 мг/кг) вводять внутрішньовенно (повільна інфузія) через 8–12 год. Можливим є також призначення теофіліну в таких дозах внутрішньо.

Якщо недоношена дитина має значний ризик формування БЛД, потребуючи ШВЛ довше 1–2 тиж., щоб полегшити екстубацію, доцільно призначати короткий курс дексаметазону. Початкову дозу 0,15–0,2 мг/кг на добу поступово зменшують протягом 7–10 днів, маючи на меті екстубацію трахеї у цей період. З метою зменшення ризику виникнення БЛД інгалаційні стероїди рутинно не застосовуються.

Призначення рідини і нутрієнтів. Більшості новонароджених з РДС, які знаходяться в інкубаторі з необхідним рівнем вологості, рідину слід призначати з розрахунку 70–80 мл/кг/добу, хоча деякі дуже незрілі немовлята можуть потребувати більше. Змінювати добову кількість рідини слід індивідуально, залежно від рівня натрію у сироватці крові і втрати маси тіла. Протягом перших кількох днів життя потрібно обмежити призначення натрію до відновлення діурезу з ретельним контролем балансу рідини і рівнів електролітів. Парентеральне харчування слід розпочинати відразу після народження. Білок призначати з першої доби життя в кількості 2,0–2,5 г/кг/добу. Уведення жирів слід також розпочинати з першої

доби життя, швидко збільшуючи (якщо толерується) добову кількість до 3,0 г/кг/добу. Мінімальне ентеральне (трофічне) годування грудним молоком (бажано) або сумішшю слід розпочати з першого дня життя, якщо гемодинаміка дитини є стабільною.

Призначення антибіотиків. Недоношеним новонародженим зі стійкими дихальними розладами до виключення діагнозу «сепсис» або «пневмонія» слід призначити антибіотики. Як стартову схему емпіричної антибіотикотерапії слід використовувати комбінацію напівсинтетичного амінопеніциліну й аміноглікозиду. Антибіотикотерапію необхідно припинити відразу після виключення діагнозу «сепсис» або «пневмонія».

Корекція артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин. Потрібно лікувати артеріальну гіпотензію, наявність якої доводять ознаки недостатньої перфузії тканин (олігурія, ацидоз, недостатнє наповнення капілярів — симптом «білої плями» > 3 с тощо), а не просто знижені показники артеріального тиску. Ліки для корекції артеріальної гіпотензії наведено у табл. 1.

Важливо підтримувати належну концентрацію гемоглобіну (Hb). Нижня межа вмісту Hb у крові немовлят, які потребують дихальної підтримки, на першому тижні життя, становить 115 г/л (гематокрит — 35%), на другому — 100 г/л (гематокрит — 30%) і 85 г/л (гематокрит — 25%) — у пізнішому віці. Концентрація Hb нижче цих показників є показанням до переливання еритромаси.

Якщо ухвалено рішення спробувати закрити відкриту артеріальну протоку (ВАП) за допомогою ліків, перевагу слід надавати ібупрофену як безпечнішому засобу, однак застосування парацетамолу також є прийнятним.

Таблиця 1

Препарати, які застосовують для лікування артеріальної гіпотензії у недоношених дітей

Препарат	Доза	Показання, особливості застосування
0,9% розчин натрію хлориду	10 мл/кг	Підтверджена гіповолемія
Допамін	2–10 мкг/кг/хв	Препарат першого ряду
Добутамін	2–20 мкг/кг/хв	Дисфункція міокарда
Епінефрин	0,01–0,05 мкг/кг/хв	Неефективність допаміну, препарат другого ряду
Гідрокортизон	1 мг/кг кожні 8 год.	Рефрактерна гіпотензія, препарат третього ряду

Профілактика

Запобігання передчасним пологам вважають основним заходом профілактики РДС. Зменшити ризик передчасних пологів можна, призначивши вагітній із передчасним допологовим розривом оболонок плода антибіотики. Однак, щоб покращити кінцеві результати надання допомоги недоношеному новонародженому, потрібно забезпечити своєчасну госпіталізацію вагітної (роділлі) в акушерську установу найвищого рівня і провести стероїдопрофілактику.

Призначення вагітним із загрозою передчасних пологів кортикостероїдів, які прискорюють дозрівання легень й інших органів плода, відіграє найважливіше значення у профілактиці РДС. Дексаметазон або бетаметазон слід призначати всім вагітним з терміном від 23 до 34 тиж. включно, які мають загрозу передчасних пологів або потребують передчасного переривання вагітності. Одночасно за потреби можуть призначатись токолітики, які тимчасово зупиняють пологову діяльність і забезпечують досягнення ефекту стероїдної профілактики.

Профілактичний курс складається з 2-х доз (12 мг кожна) бетаметазону, які вводять внутрішньом'язово через 24 год., або з 4-х доз дексаметазону (6 мг кожна), які вводять внутрішньом'язово через 12 год. Ефект від призначення стероїдів є максимальним через 48 год., однак наявний уже через 24 год. від початку курсу і зберігається упродовж 7 днів. Оскільки профілактичне застосування кортикостероїдів тривалістю менше 48 год. також зменшує смертність новонароджених від РДС і внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК), призначати стероїди слід у всіх випадках за винятком загрози негайних пологів. Один повторний курс антенатальних стероїдів може бути доцільним, якщо після першого курсу минуло 1–2 тиж., а термін гестації на момент виникнення нових акушерських показань до народження становить < 32–34 тиж. Потреба застосування антенатальних стероїдів також може розглядатися у випадках кесарського розтину (КР) без пологової діяльності до 39 тиж. гестації. Але має існувати чітка медична причина для раннього КР, а елективні КР не слід робити, якщо термін гестації є меншим 39 тиж.

Встановлено, що клінічна ефективність такої схеми антенатального призначення кортикостероїдів відповідній категорії вагітних значно перевищує потенційний ризик, пов'язаний з їх застосуванням, оскільки ефект включає не лише профілактику РДС, а й загальне зниження неонатальної смертності, кількості випадків внутрішньошлуночкових крововиливів, а також інших ускладнень, пов'язаних із недоношеністю. Водночас важливо обґрунтовано встановлювати діагноз передчасних пологів,

щоби запобігти непотрібній госпіталізації і застосуванню токолітичних препаратів і/або антенатальних стероїдів.

Не рекомендується використовувати кортикостероїди у разі клінічних симптомів хоріоамніоніту, тяжких системних інфекцій або імунodefіцитів у матері.

Прогноз. Незважаючи на удосконалення і підвищення ефективності профілактики і лікування РДС, це захворювання залишається важливою причиною смерті новонароджених. Відповідно до європейських даних летальність при РДС може досягати 10%, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя.

Тяжкий перебіг РДС (тяжкі ДР, 3–4 рентгенологічні стадії захворювання, потреба неодноразового введення сурфактанту, ШВЛ тощо) визначає істотно вищий ризик виникнення ускладнень — таких, як внутрішньопушечкові крововиливи, відкриття артеріальної протоки, легенева кровотеча, бронхолегенева дисплазія, пневмоторакс тощо).

Список використаних джерел

1. Ambalavanan N., Walsh M., Bobashev G. et al. Intercenter Differences in Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2011; 127 (1):106–116.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics* 2006;117:1444.
3. Bhandari A., Bhandari V. Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia / A. Bhandari. *Pediatric*. 2009;123(6):1562–1573.
4. Doyle L. W., Faber B., Callanan C. et al. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108–113.
5. Ozdemir R., Erdevе O., Dizdar E. A. et al. Clarithromycin in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Ureaplasma urealyticum — Positive Preterm Infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):1496–1501.
6. Nowadzky T., Pantoja A., Britton J. R. Continuous Positive Airway Pressure, A Potentially Better Practice, Reduces the Use of Mechanical Ventilation Among Very Low Birth Weight Infants With Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(6):1534–1540.
7. Geary C., Caskey M., Fonseca R. et al. Decreased Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia After Early Management Changes, Including Surfactant and Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment at Delivery, Lowered Oxygen Saturation Goals, and Early Amino Acid Administration: A Historical Cohort Study. *Pediatric*. 2008;121(1):89–96.
8. Harling A., Beresford M., Vince G. et al. Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:401.
9. Benders M., Bos A., Rademaker C. [et al.] Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* — 2006. — Vol.91. — PP.163.
10. Singh N., K. Hawley L., Viswanathan K. Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactants for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric*. 2011;128(6):1588–1595.



UA.08.002.418

БЕЗПЕЧНО ДЛЯ ВАС
И ВАШОГО БЮДЖЕТУ



ALLES GUT!

З ПЕРШИХ ДНІВ ЖИТТЯ
ВІДМІННО ВИПОЛІСКУЄТЬСЯ

БЕЗ АРОМАТИЗАТОРІВ
ЕКОНОМНА ВИТРАТА



UA.08.002.418

- без алергенів
- без заборонених інгредієнтів
- без барвників

ECO

<https://allesgut.ua/>



11. Singh N., Hawley K. L., Viswanathan K. Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactants for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric*. 2011;128(6):1588–1595.
12. Fitzgerald D. A. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009;10:143–147.
13. Lavoie P. M., Pham C., Jang K. L. Heritability of Bronchopulmonary Dysplasia, Defined According to the Consensus Statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics*. 2008;122(3):479–485.
14. Wynn J., Cornell T. T., Wong H. R. et al. Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics*. 2010;125(5):1031–1041.
15. Higgins R., Raju T., Perlman J. et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr*. 2006;148:170.
16. Levesque B. M., Kalish L. A., LaPierre J. et al. Impact of Implementing 5 Potentially Better Respiratory Practices on Neonatal Outcomes and Costs. *Pediatrics*. 2011;128(1):218–226.
17. Johnson B., A. Ades Johnson B. Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2005;32(4).
18. Castro J., Hernandez A., Domenech E. et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to Phenobarbital. *Neurology Lancet*. 2003;361:736.
19. Kamath B. D., MacGuire E. R., McClure E. M. et al. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *Pediatrics*. 2011;127(6):1139–1146.
20. Kamath B. D., MacGuire E. R., McClure E. M. et al. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *Pediatrics*. 2011;127(6):1139–1146.
21. Bassler D., Choong K., McNamara P., Kirpalani H. et al. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate*. 2006;89(1).
22. Papile L. A. Systemic Hypothermia. — A «Cool» Therapy for Neonatal Hypoxic — Ischemic Encephalopathy [Editorial]. *N Engl J Med*. 2006;353:1619.
23. Walsh-Sukus M., Tyson J., Wright L. [et al.] Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide practice variations and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:4.
24. Sandri F., Plavka R. G. Ancora Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2010;125(6):1402–1409.
25. Dunn M. S., J. Kaempf A. de Klerk et al. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5):1069–1076.
26. Colin A., McEvoy Cynthia, R. G. Castile Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks' Gestational Age Andrew. *Pediatrics*. 2010;126(1):115–128.
27. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention. National Perinatal Association (USA), 2010. www.nationalperinatal.org
28. Chambers C. S. Hernandez — Diaz Van L. Marter et al. Selective Serotonin — Reuptake Inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354:579.
29. Stroustrup A., L. Trasande Stroustrup A. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia: 1993–2006. *Pediatric*. 2010;126(2):291–297.
30. Sweet D., Bevilacqua G., Carnielli V., et al. Sweet D. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine: European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome — 2016 update. *Neonatology* 2017;111:107–125.
31. Wright, M. and Piedimonte, G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46:324–347.
32. Wright C. J., Kirpalani H. Targeting Inflammation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: Can New Insights Be Translated Into Therapies? *Pediatrics*. 2011;128(1):111–126.
33. Yazawa K. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *J Nippon Med Sch*. 2005;72(2)

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

О. М. Муквіч

Код у МКБ-10: М.32.

Визначення

Системний червоний вовчак (СЧВ; лат. — *lupus erythematosus*, англ. — *systemic lupus erythematosus*) — хронічне, системне захворювання невідомої етіології, яке характеризується гіперпродукцією автоантитіл до різних компонентів клітинного ядра з розвитком імунозапального (автоімунного) процесу, що призводить до ушкодження життєво важливих органів, і різноманітністю клінічних проявів.

Назва «червоний вовчак» походить від латинського слова «люпус», що в перекладі означає «вовк» (*wolf*) і «ерітематозус» — червона, яка демонструє, що шкірні прояви захворювання схожі з ушкодженнями при укусі голодним вовком. Уперше шкірні ознаки недуги описані французьким дерматологом Biett у 1828 р. і лише через 45 років дерматолог Kaposhi зауважив, що деякі хворі разом зі шкірними ознаками мають симптоми захворювання внутрішніх органів.

Епідеміологія

Частота та поширеність СЧВ у дітей (pSLE) достовірно не визначені. За даними L. Hiraki et al. (2012) в США поширеність хвороби становить 9,73 випадки/100 тис., щорічна захворюваність — 2,2 випадки/100 тис. дітей, поширеність люпус-нефриту — 3,64/100 тис. В Європі частота СЧВ складає близько 1:2500, у 15% серед всіх пацієнтів уперше діагностується до 18 років. За даними О. П. Волосовця (2017) в Україні захворюваність на СЧВ серед дітей 0–17 років становила 0,4/100 тис.

Захворювання нерівномірно поширене в різних етнічних групах: у структурі хворих 39,6% складають афроамериканці, 25,4% — іспанці, 20,6% — представники білої раси, 7% — представники азіатських народів. Афро-американські та іспаномовні діти з pSLE мають більш високі показники смертності внаслідок кінцевої стадії захворювання нирок. Велике канадське когортне дослідження хворих на pSLE виявило, що афрокарибські діти мали більш виражене раннє пошкодження тканин і більш високу

смертність. У представників білої раси СЧВ з ювенільним дебютом зустрічається в 10–15 разів рідше, ніж ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) і цукровий діабет 1-го типу, тоді як у представників азійських народів захворювання фіксується приблизно з однаковою частотою.

До настання статевого дозрівання частка хворих серед осіб чоловічої статі вище, приблизно кожен п'ятий з них — хлопчики (4:3), проте з початком підліткового періоду істотно переважають дівчатка (4:1). Найчастіше хворіють жінки дітородного віку (від 15 до 45 років), співвідношення хворих серед осіб жіночої і чоловічої статі в цій віковій категорії становить 9:1.

Етіологія захворювання остаточно не визначена, поліетіологічна концепція розвитку СЧВ залишається основною. Розглядається роль ендотаксигенних факторів: генетична схильність, гормональні фактори, вплив зовнішнього середовища, інфекції.

Згідно з даними останніх досліджень при ювенільному дебюті СЧВ пацієнти частіше мають сімейний анамнез, обтяжений аутоімунною патологією, що припускає зв'язок клінічної картини з особливостями імунної системи і більшою генетичною схильністю до розвитку рSLE.

Про *генетичну схильність* свідчать висока частота розвитку СЧВ в сім'ях пацієнтів, високий показник конкордантності серед монозиготних близнюків порівняно з дизиготними, виявлення у клінічно асимптомних родичів пацієнтів антинуклеарних антитіл, хибнопозитивної реакції Вассермана та ін. Ранній початок захворювання у дитячому віці, який спостерігається у 10–20% пацієнтів, ідентифікація рідкісних варіантів генів, що викликають вовчакові фенотипи, свідчать про більш сильний генетичний фактор при рSLE. Носійство HLA-DR2 або HLA-DR3 підвищує в 2–3 рази ризик розвитку СЧВ, а наявність гаплотипів A11, B8, B35 визначає 10-кратне підвищення ризику в представників європеїдної раси.

СЧВ пов'язана з генетично обумовленим дефіцитом окремих компонентів комплементу (C1q, C2, C4), а також асоціюється з поліморфізмом генів цитокінів (зокрема, фактор некрозу пухлини альфа — TNF α), генів FcRIIA і FcRIIA.

Залучення генів інтерферонрегулюючого фактора (Toll-подібних рецепторів) підтверджує роль вродженого імунітету в розвитку СЧВ. Дані про генетичні асоціації ідентифікують регулятори деградації нуклеїнових кислот і компоненти TLR-незалежних, ендосомних TLR-залежних і IFN-I-сигнальних шляхів, що сприяють розвитку вовчака. Останні експериментальні дослідження визначають центральну роль IFN- α , як домінуючого медіатора та центрального елементу патогенезу цього аутоімунного захворювання. Комплексне уявлення про вовчак з IFN- α фоку-

сною точкою визначає цю хворобу як таку, в якій ендogenous нуклеїнові кислоти забезпечують стійкий стимул для імунної відповіді, що повинна бути зарезервована при інфікуванні персистуючим вірусом. Розширення знання про роль інтерферону і вродженої імунної відповіді передбачає нові потенційні терапевтичні мішені у пацієнтів з вовчаком.

Статеві гормони не мають прямої причинної ролі у розвитку СЧВ, але комплексні зміни в їх рівнях у крові, а також порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної осі можуть створити ендogenous умови у схильних осіб, які сприяють швидкій клінічній маніфестації захворювання. Серед пацієнтів із СЧВ переважають особи жіночої статі, у дівчаток-підлітків початок захворювання часто пов'язаний з настанням менархе, а активність захворювання підвищується під час вагітності і після пологів. Ця гендерна упередженість свідчить про важливість статевих хромосом і статевих гормонів у патогенезі хвороби.

За експериментальними дослідженнями у мишей з індукованою вовчаковою моделлю показано, що XX статева хромосома визначає підвищену сприйнятливості до аутоімунних захворювань. Молекулярні механізми того, як гормони регулюють імунну систему залишаються неясними. Відомо, що жіночі гормони (зокрема, естроген) підвищують активність Т-хелперів, синтез антитіл і Th2-цитокінів, пригнічують продукцію IL-2, збільшують експресію анти-апоптотичної молекули Bcl-2, яка сприяє виживанню autoreактивних В-клітин.

Серед *факторів зовнішнього середовища* тригерними пусковими факторами можуть бути інсоляція, охолодження, гострі інфекції, психічні та фізичні травми, вагітність, пологи, щеплення, медикаментозна непереносимість (гідралазин, антибіотики, сульфаніламід, вітаміни, сироватки, оральні контрацептиви та ін.), різноманітні хімічні речовини. Ультрафіолетове опромінення здатне змінювати антигенні властивості ДНК клітин шкіри, індукуючи розвиток аутоімунних реакцій у схильних осіб, а також підсилювати вивільнення інтерлейкінів (IL-1, 3, 6, TNF) з розвитком локального запалення.

Існує теорія пускової ролі в ініціації дебюту захворювання РНК-вмісних і ретровірусів (кору і короподібних), вірусу Епштейна-Барр як результату молекулярної мімікрії. Схожість імунних порушень при СЧВ і СНІДі також свідчить на користь вірусної етіології процесу, але доказова база у підтримку інфекційної теорії розвитку СЧВ недостатня.

Патогенез

Складна взаємодія генетики, факторів навколишнього середовища та гормонів сприяє порушенню імунної регуляції та толерантності до самоантигенів, що призводить до утворення аутоантитіл, запалення та деструкції органів-мішеней. Серед механізмів розвитку патологічного процесу виділяють: недостатній кліренс апоптотичних уламків, аберантне представлення власних нуклеїнових антигенів, втрату толерантності та неадекватну активацію Т і В-клітин (рис. 1). Дисрегуляція імунної відповіді характеризується значною кількістю порушень з залученням В-л, Т-л та клітин моноцитарного походження. Для хворих на СЧВ характерна патологічна поліклональна активація В-л унаслідок стимуляції антигенами, цитокінами, яка призводить до збільшення синтезу антитіл, гіпергаммаглобулінемії, продукції аутоантитіл та формування імунних комплексів. Характерною рисою В-лімфоцитів у хворих на СЧВ є порушення ауто толерантності та надмірна продукція антитіл, спрямованих проти кількох власних молекул, які знаходяться у ядрі, цитоплазмі, клітинній мембрані, а також до розчинних молекул, таких як імуноглобуліни (IgG) та фактори коагуляції. Найбільш характерними є антинуклеарні антитіла (АНА), які виявляються у 95% хворих.

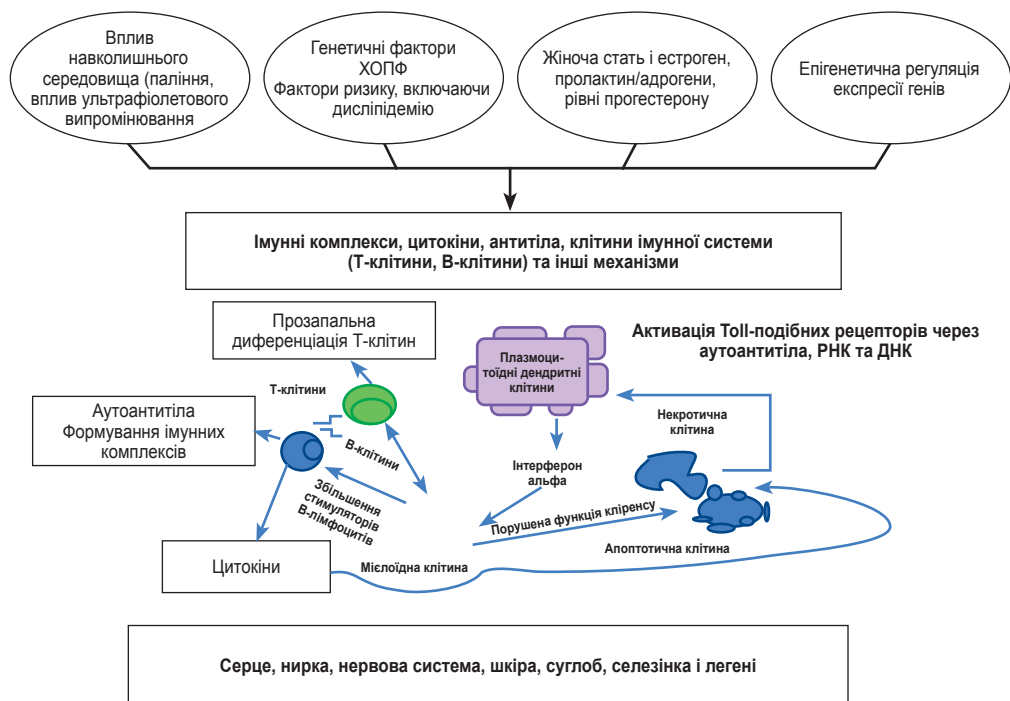


Рис. 1. Схема патогенезу СЧВ (за Phyllis K. Stein, 2018)

Біохімічні та молекулярні дефекти Т-клітин, пов'язані з абераціями в генних регуляціях, призводять до аномального їх фенотипу. Зміни у Т-лімфоцитарній ланці імунітету пацієнтів із СЧВ проявляються зростанням кількості активованих клітин у периферичній крові з порушенням ранніх стадій їх активації, змінюється функціональна активність Т-л, що проявляється переважно у стимулюючому впливі на В-л з посиленням продукції ними антитіл. $CD4^+$ Т-клітини при СЧВ характеризуються аберантним синтезом цитокінів, а саме глибоким дефектом у виробництві IL-2, підвищеною продукцією IL-17, IL-6, BlyS, ІФН типу I, TNF- α і IL-18.

З ініціацією та прогресуванням СЧВ пов'язують глибокі дефекти вродженого імунітету. Продемонстровано вирішальне значення для регулювання величини спонтанно виникаючого системного аутоімунітету в мишей з дефіцитом дендритних клітин (DC). Дефектні фенотипи і функції нейтрофілів, моноцитів, макрофагів, DC при СЧВ призводять до зменшення кліренсу апоптотичного матеріалу і збільшення синтезу і вивільнення різних білків, включаючи окислювачі, гідролітичні ферменти і запальні цитокіни, які сприяють пошкодженню тканин.

Плазмоцитарні дендритні клітини (pDC) здатні при стимуляції продукувати велику кількість інтерферонів типу I (IFN-I) у відповідь на імунокомплекси, що містять нуклеїнові кислоти, зі збільшенням активності цього цитокіну та паралельно клінічної активності СЧВ. Останні дослідження підтримують цю ідею з висновком, що регуляторні фактори інтерферону (IRFs), включаючи IRF5, пов'язані з більш високим рівнем IFN α у сироватці крові та титрами аутоантитіл. А, отже, блокада ІФН є перспективно привабливою терапевтичною стратегією СЧВ.

У пацієнтів з СЧВ імуногенні DC/макрофаги визначають активовані фенотипи з підвищеною продукцією запальних цитокінів. Доведено значне зменшення кількості та порушення функції толерогенних DC/макрофагів, які відповідають за швидке видалення апоптотичних клітин та мають здатність продукувати протизапальні цитокіни, що ефективно пригнічують аутоімунітет.

Класичним прикладом єдиної генної мутації (так званий «моногенний вовчак») є дефіцит комплементу, білки якого полегшують кліренс імунних комплексів, що можуть призводити до пошкодження тканин і регулювати синтез запальних цитокінів. Перші сімейні випадки СЧВ у дітей через дефіцит C1 були описані в 1970-х роках і сьогодні гіпокомплементія, пов'язана з успадкованими дефектами у багатьох компонентах

комплементу класичних шляхів (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4A і C4B), визнана загальноприйнятою аномалією при pSLE.

Характерно, що вовчак у таких хворих розвивається у ранньому віці і характеризується важким залученням шкіри. За відсутності нормальної регуляції комплементу недостатній кліренс апоптотичних уламків сприяє виникненню самоантигенів. Споріднені ендонуклеази (ферменти DNase1 і DNase1L3) розкладають позаклітинні ДНК та полегшують здатність перетравлювати мікрочастинки ДНК з апоптотичних клітин. Циркуючі мікрочастинки з апоптотичних клітин у пацієнтів з СЧВ активують плазмоцитоїдні та міелоїдні дендритні клітини, в результаті чого утворюється інтерферон- α (IFN- α), гіперпродукція IFN-I вважається ключовою особливістю СЧВ (рис. 2).

Ch. Odhams et all. (2019) вперше визначили вплив комбінації двох ознак експресії гену CXorf21, який знаходиться на X-хромосомі, як гену IFN-відповіді у розвитку СЧВ. Доведено, що експресія CXorf21 збільшу-

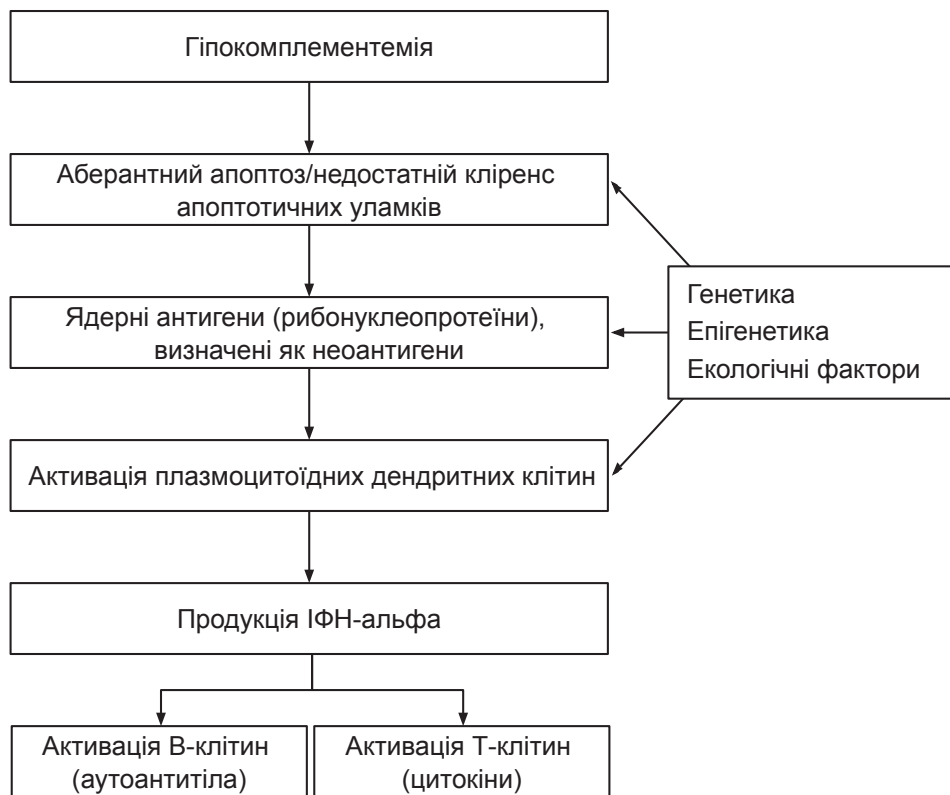


Рис. 2. Роль гіпокомплементемії та аберантного апоптозу в патогенезі СЧВ

ється як IFN-індукованим, так і статевим шляхом. Білок CXORF21 колокалізується з TLR7 шляхом, що бере участь у патогенезі вовчака.

Генетично детерміновані або індуковані дефекти апоптозу, що сприяють вивільненню нуклеосом з клітин, персистенції і експансії аутореактивних клонів Т- і В-лімфоцитів, призводять до активації поліклональних В-л і формування Т-залежної імунної відповіді на аутоантигени. Серед широкого спектру антитіл основна роль належить антитілам до ДНК, які утворюють із антигенами циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) та відкладаються в субендотеліальному прошарку базальної мембрани судин різних органів, викликаючи запальну реакцію, активуючи комплемент, міграцію нейтрофілів, вивільнення кінінів, простагландинів та інших факторів і, як наслідок, пошкодження тканин різних органів і систем. Системне імунне запалення при СЧВ також може бути пов'язано з цитокінзалежним (IL-1 і TNF) пошкодженням ендотелію, активацією лейкоцитів і системи комплементу, що має велике значення в ураженні органів, недоступних для імунних комплексів, наприклад центральної нервової системи (ЦНС).

Патоморфологія

Основними патологічними рисами СЧВ є запалення, аномалії кровоносних судин, зокрема, окклюзивна васкулопатія, васкуліт і відкладання імунних комплексів. Найбільш специфічні патогістологічні для СЧВ зміни виникають у нирках і проявляються проліферацією мезангіальних клітин, запаленими аномаліями базальної мембрани, нагромадженням імунних комплексів, до складу яких входять імуноглобуліни та компоненти комплементу. Патологічні ураження при СЧВ інших систем та органів мають переважно неспецифічний запальний та судинний характер. Морфологічний субстрат характеризується пошкодженням сполучної тканини, її клітинних елементів і міжклітинних структур з розвитком імунокомплексного запалення (мукоїдне набухання, фібриноїдні і проліферативно-склеротичні процеси), генералізованого ураження судин мікроциркуляторного русла (продуктивний і продуктивно-деструктивний васкуліт), а також м'язів, суглобів, кісток, сухожиль, серця, легень, нирок, ЦНС та ін. У забарвлених гематоксиліном уражених тканинах виявляються скупчення пурпурного кольору аморфного позаклітинного матеріалу (гематоксилінові тільця), що представляють собою дегенеративні клітинні ядра.

Класифікація

I. За характером перебігу, початком хвороби і подальшим прогресуванням визначають:

- *гострий перебіг*, який характеризується швидким (від 3 до 6 місяців) розвитком поліорганного ураження із залученням життєво важливих органів і систем (нирок і ЦНС) і високою імунологічною активністю;
- *підгострий перебіг* протікає хвилеподібно, з періодичними загостреннями і розвитком поліорганної симптоматики протягом 2–3 років; у дебюті виникають неспецифічні ураження шкіри і суглобів;
- *при первинно-хронічному перебігу* довго превалює одне або кілька проявів (дискоїдне ураження шкіри, артрит, гематологічні порушення, феномен Рейно, епілептиформні припадки, синдром Шегрена), множинні органні ураження з'являються на 5–10-му році хвороби.

II. За ступенем активності (відповідно до вираження клінічних симптомів і рівня лабораторних показників).

Висока активність (III ступінь): висока лихоманка; виражені зміни внутрішніх органів (нефрит з нефротичним синдромом, ендоміокардит, ексудативний перикардит та/або плеврит); ШОЕ більше 45 мм/год; АНА і АТ до ДНК у високих титрах; значне зниження загальної гемолітичної активності комплементу і його компонентів C3, C4).

«Вовчаковий криз»: функціональна недостатність органу на тлі надзвичайно високої активності патологічного процесу.

Помірна активність (II ступінь): лихоманка зазвичай субфебрильна; поліартралгії або поліартрит; дерматит; помірна реакція серозних оболонок; нефрит без нефротичного синдрому і порушення ниркових функцій; ШОЕ підвищена в межах 25–45 мм/год.; АНА, АТ до ДНК, ЦІК у помірних титрах.

Мінімальна активність (I ступінь): загальний стан хворих зазвичай не порушений; лабораторні показники змінені мало; ознаки ураження внутрішніх органів визначаються тільки при комплексному інструментальному обстеженні; відзначаються неяскові прояви шкірного і суглобового синдромів.

Відсутність клініко-лабораторної активності.

III. Фаза: активна, ремісія.

За характером клініко-морфологічних уражень: симптом «метелика», дискоїдний вовчак, поліартрит, плеврит, перикардит, міокардит, нефрит, менінгоенцефаліт, полірадикулоневрит, полінейропатія.

Для більш точної оцінки патологічної активності СЧВ при динамічному спостереженні використовуються валідовані індекси активності:

- SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);
- SLAM (The Systemic Lupus Activity Measure);
- BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group Index);
- ECLAM (The European Consensus Lupus Activity Measured).

У педіатричній ревматології частіше використовуються шкали SLEDAI і BILAG. Оцінку ступеня пошкодження органів рекомендується проводити з використанням індексу ушкодження SLICC/ACR Damage Index.

Інші форми вовчака: неонатальний, шкірний і медикаментозний. При шкірній формі у патологічний процес залучається тільки шкіра, системних проявів немає. До цієї форми належать дискоїдний червоний вовчак і підгострий шкірний вовчак. Медикаментозна форма вовчака, спричинена застосуванням певних лікарських препаратів, за характером перебігу і клінічними ознаками подібна до СЧВ, але на відміну від ідіопатичного вовчака не потребує специфічного лікування, крім відміни препарату, який його зумовив.

Приклади формулювання діагнозу:

Системний червоний вовчак, підгострий перебіг, активність II ст., вовчаковий дерматит, люпус-нефрит, поліартрит; анемія легкого ступеня, тромбоцитопенія.

Системний червоний вовчак, гострий перебіг, активність III ст., нирковий криз з розвитком ГНН, гематологічний криз (панцитопенія), мозговий криз (судомний синдром).

Клініка характеризується вираженим поліморфізмом симптомів, надзвичайним різноманіттям і мінливістю клінічних проявів з ураженням майже всіх органів і систем, проте їх поєднання в кожному конкретному випадку відрізняються.

Загальні прояви: лихоманка (зазвичай неправильного типу) спостерігається у 30–90% пацієнтів у дебюті захворювання і протягом першого року хвороби; 20–30% дітей втрачають масу тіла; наростаюча слабкість, нездужання, зниження апетиту, посилене випадіння волосся.

Ураження шкіри при СЧВ різноманітні і часто мають першорядне діагностичне значення: у 20–25% пацієнтів шкірний синдром буває початковою ознакою хвороби, а у 60–70% — з'являється на різних етапах хвороби. Лише у 10–15% хворих шкірних змін може не бути. Існує більше 28 варіантів змін шкіри при СЧВ від еритематозних плям до важких бульозних висипань.

I. Серед специфічних уражень шкіри виділяють:

- вовчаковий «метелик» — симетричні еритематозні висипання на шкірі обличчя у вигляді нестійкого пульсуючого розлитого почервоніння з ціанотичним відтінком у середній зоні, що посилюється при впливі інсоляції; розташовуються у виличній зоні та переніссі, з поширенням на шкіру чола, підборіддя, вільного краю раковини і її мочки, часто піднімаються над поверхнею шкіри; встановлюються у 80% дітей, з них у 40% — вже в дебюті захворювання;

- ізольовані або зливні еритематозні плями різних обрисів і величин, набряклі, різко відмежовані від навколишньої здорової шкіри, розташовані зазвичай на відкритих ділянках: в зоні верхньої третини грудей і спини (декольте), на обличчі, шиї, в зоні ліктьових, колінних і гомілковостопних суглобів;

- вогнища дискоїдного характеру: еритематозні висипання з гіперемованими краями і депігментацією у центрі, інфільтрацією, фолікулярним гіперкератозом і подальшою рубцевою атрофією; локалізуються переважно на шкірі волосистої частини голови, обличчі, шиї, на підборідді; спостерігаються зазвичай при хронічному перебігу хвороби;

- фотосенсибілізація виявляється більш ніж у половини пацієнтів, характеризується еритематозними висипаннями на шкірі, які з'являються у весняно-літній період, їх яскравість збільшується після перебування на сонці або лікування ультрафіолетовим опроміненням;

II. Неспецифічні ураження шкіри.

Прояви васкуліту шкіри спостерігаються у гострому періоді захворювання: вторинний лейкоцитокластичний васкуліт (пальпована пурпура, уртикарний васкуліт); геморагічний висип (петехіальні або пурпурові елементи, які зазвичай розташовуються симетрично на шкірі дистальних відділів кінцівок); виразки на кінчиках пальців; некрози; гангрени в зоні дистальних відділів кінцівок; сітчасте ліведо — синювато-фіолетові плями, що утворюють сітку, локалізуються на шкірі нижніх, інколи верхніх кінцівок і тулубі; синдром Рейно — періодична ішемія пальців, обумовлена вазоспазмом і структурними ураженнями судин; капілярит (набрякла еритема з телеангіоектазіями і атрофією на подушечках пальців, долонях і підшовній поверхні стоп); васкулопатії (Дегосо-подібні поразки, ліведо-васкуліт); телеангіектазії навколонігтевих валиків.

Нерубцеві алопеції (люпус-алопеція, телогенова алопеція, гніздова алопеція) розвивається у 1/3 пацієнтів: витончення і підвищене випадіння волосся призводить до вогнищового або дифузного облісіння; по краю ростової зони над чолом у пацієнтів нерідко розташовуються

«стовпчики», що утворилися з обламаного волосся; можливе випадання брів і вій.

Інші неспецифічні ураження шкіри у дітей розвиваються нечасто: склеродактилія, ревматоїдні вузлики, кальциноз шкіри, неспецифічні бульозні ураження, кропив'янка, папуло-нодулярний муциноз, анетодермія, чорний акантоз, багатоформна еритема, виразки гомілки, червоний плоский лишай. У активному періоді можуть спостерігатись ксеродермія, деформація і ламкість нігтів.

Трактування шкірних проявів при СЧВ складне і потребує не тільки консультації досвідченого дерматолога, а й проведення морфологічного дослідження, а при неефективності терапії — повторної біопсії.

Ураження слизових оболонок розвивається більш ніж у 30% хворих в активному періоді хвороби:

- вовчакова енантема — еритематозно-набряклі плями з чіткими кордонами, іноді з ерозивним центром, які розташовуються в зоні твердого піднебіння, по їх периферії нерідко утворюються телеангієктазії;
- афтозний стоматит — безболісні ерозійні або більш глибокі виразкові вогнища з інтенсивною еритемою, які розташовуються переважно на внутрішній поверхні щік і яснах;
- хейліт — застійна гіперемія на червоній облямівці губ із щільними сухими сіруватими лусочками, корочками; частіше уражається нижня губа, формуються тріщини, ерозії або виразки, вкриті серозним або серозно-кров'яними кірками з подальшим розвитком рубцевої атрофії.

Зміни суглобів і периартикулярних тканин спостерігаються у 80–90% хворих у вигляді мігруючих артралгій або артритів з залученням до процесу зв'язочного апарату (тендиніти, тендовагініти). Уражаються переважно дрібні суглоби кистей, променезап'ястні, гомілковостопні суглоби, але іноді можуть уражатися і великі суглоби. Короткочасна ранкова скутість і порушення функцій суглобів швидко зникають після адекватної терапії. Артрити при СЧВ мають неерозивний характер, а контрактури розвиваються як результат залучення в процес навколосуглобових структур (м'язи, зв'язки).

Для гострого артрити при СЧВ типово множинне і частіше симетричне ураження суглобів. Найбільш часто вражаються проксимальні міжфалангові суглоби кистей, колінні, гомілковостопні і ліктьові суглоби. Характерні виражені периартикулярні реакції, больові контрактури. Симптоми швидко зникають після початку лікування глюкокортикоїдами (ГК). Підгострий артрит характеризується тривалим, хвилеподібним і нерідко

прогресуючим перебігом. Уражені суглоби болючі, ексудативні зміни в них помірні; обмеження функції минає, ранкова скутість — нетривала. При хронічному артриті часто формується веретеноподібна деформація проксимальних міжфалангових суглобів пальців кистей.

Ураження кісток (10–15% хворих) із розвитком асептичного некрозу (кістково-хрящова секвестрація з вторинним остеосклерозом) епіфіза головки стегнової кістки, інші кістки уражаються рідко. Розвиток асептичних некрозів пов'язаний з ураженням внутрішньокісткових судин як результат генералізованого васкуліту або васкулопатії при високій активності хвороби. У дітей виникає значно рідше ніж у дорослих. Особливістю перебігу субхондральних остеонекрозів вважають значну затримку процесів репарації з формуванням деформуючого остеоартрозу. Клінічно проявляється стійким болем і порушенням функції суглоба. Певну роль відіграє також ГК-терапія, яка призводить до гіперкоагуляції та демінералізації кістки.

Ураження м'язів (30–40%) спостерігається в активному періоді СЧВ. Найчастіше вражаються проксимальні симетрично розташовані м'язи кінцівок і поліміозит, що характеризуються міалгіями, болями при пальпації, помірним підвищенням активності ферментів м'язового розпаду (креатинфосфокінази, альдолази).

Серозні оболонки залучаються до процесу у 30–50% дітей. Симетричний плеврит, частіше сухий, але при високій активності захворювання може мати ексудативний характер; протікає безсимптомно або проявлятися сухим кашлем, болями в грудній клітці, при аускультатії виявляється шум тертя плеври.

Перикардит у дітей спостерігається частіше ніж у дорослих. У більшості випадків протікає без яскравої клінічної маніфестації і виявляється тільки при ехокардіографії (потовщення і сепарація листків епі- і перикарда). При високій активності процесу супроводжується скупченням ексудату; в окремих випадках при появі потужного випоту виникає загроза тампонади серця.

Асептичний перитоніт супроводжується клінічною картиною гострого живота, болем у підребер'ї; відзначається обмежена поразка очеревини (перигепатит, периспленіт).

Антифосфоліпідний синдром (АФС) клінічно характеризується рецидивуючими тромбозами, частіше венозними, які поєднуються з ураженням дрібних судин шкіри і утворенням некрозів, тромбоцитопенією, гемолітичною анемією, інфарктами органів черевної порожнини (печінки, селезінки, надниркових залоз, нирок), легеневою гіпертензією,

ендокардитом, вузловою гіперплазією печінки, злоякісною артеріальною гіпертензією, порушенням мозкового кровообігу, хореею.

Ураження респіраторного тракту (10–30%):

- гострий вовчаковий пневмоніт розвивається при високій активності захворювання; клінічно проявляється кашлем, задишкою, акроціанозом, ослабленням дихання, хрипами в легенях; при рентгенографії відзначаються симетрично розташовані інфільтративні тіні в легенях, ателектази;
- хронічне інтерстиціальне ураження легень характеризується ознаками повільно прогресуючої дихальної недостатності; при рентгенографії — посилення і деформація інтерстиціального малюнка;
- легеневі (альвеолярні) геморагії проявляються гострим респіраторним дистрес-синдромом з вираженою гіпоксемією;
- легенева гіпертензія, яка частіше формується у рамках АФС, у дітей виявляється нечасто;
- тромбоз судин і інфаркт легень у дітей розвиваються вкрай рідко.

Ураження серця при СЧВ спостерігається у 52–89% дітей. Найбільш часто вражаються оболонки серця і міокард, рідше — коронарні судини. Міокардит характеризується розширенням меж серця, змінною звучності тонів, зниженням скорочувальної здатності міокарда, порушенням серцевого ритму і провідності, появою ознак серцевої недостатності; клінічні прояви частіше мізерні та виявляються тільки при комплексному інструментальному дослідженні.

Ендокардит спостерігається нечасто: виявляють вальвуліт мітрального, інколи — аортального або тристулкового клапанів, або його наслідки у вигляді ущільнення стулок; формування вад серця нехарактерно. Атиповий бородавчастий ендокардит Лібмана-Сакса — специфічна (рідкісна) ознака СЧВ: утворення бородавчастих накладень діаметром 1–4 мм у ділянках дрібних виразок ендокарда; можливі поява дрібних перфорацій стулок клапанів і розрив хорд.

Коронарит зустрічається рідко, протікає безсимптомно, діагностується на підставі інструментального обстеження; у рідкісних випадках розвиваються аневризми коронарних артерій.

Зміни шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при СЧВ спостерігаються майже в половині випадків і проявляються виразками слизової оболонки ротової порожнини (стоматити), стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, розвитком коліту.

Можливі абдомінальні кризи, причиною яких є артеріїт мезентеріальних судин, який розвивається у період високої активності вовчака і збігається з іншими ознаками васкуліту, а саме: ураженням ЦНС, нирок, вираженим синдромом Рейно. Гепатомегалія виявляється в 25–50% випадків без виражених функціональних порушень. Лише у невеликої частини хворих (3–7%) розвивається гепатит з жовтяницею.

Залучення нервової системи в процес відноситься до числа найбільш важких і прогностично несприятливих проявів СЧВ. На початку хвороби нерідко можна відзначити астено-вегетативний синдром. В активному періоді хвороби спостерігається поліневрит, зниження сухожильних рефлексів, чутливості, парестезії, менінго-енцефаліт, гіперкінетично-гіпотонічний і епілептиформний синдроми, гострий психоз, мієліт. Безперечне діагностичне значення мають сукупні дифузні ураження усіх відділів нервової системи за типом енцефаломієлополірадикулоневриту.

Нефрит при СЧВ у більшості (70–75%) пацієнтів розвивається протягом перших 2-х років захворювання, у третини — вже в дебюті хвороби. Клінічна картина ураження нирок різноманітна і включає наступні варіанти: мінімальний сечовий синдром; виражений сечовий синдром у комбінації з гіпертонією; нефротичний синдром із гематурією і гіпертонією, швидкопрогресуючий гломерулонефрит з розвитком ниркової недостатності. При цьому специфічних клінічних ознак, притаманних саме вовчаковому нефриту, немає. Домінуючим симптомом є протеїнурія (100% випадків). Нефротичний синдром розвивається приблизно у половини хворих, артеріальна гіпертензія — у 15–60%. Мікрогематурія присутня майже завжди (80%) і поєднується з протеїнурією, макрогематурія — у 1–2% хворих. Гіалінові, воскоподібні, зернисті циліндри спостерігаються в 30%, еритроцитарні — в 10% випадків. У половини пацієнтів реєструється порушення функції нирок, причому у 10–30% розвивається швидкопрогресуюча ниркова недостатність. Канальцеві дисфункції виявляються у 60–80%, гостра ниркова недостатність — у 1–2% хворих. Розвиток гіперкаліємічного тубулярного ацидозу розцінюється з сучасних позицій як патогномонічна ознака вовчакового нефриту і зустрічається у 15% пацієнтів.

У морфологічній класифікації ВООЗ відображено 6 класів нефриту при СЧВ (табл. 1).

**Типи ураження нирок при СЧВ
(за класифікацією ВООЗ)**

Тип	Дані світлової, імунофлюоресцентної, електронної мікроскопії	Клініко-лабораторні прояви
I	Відсутність змін	- Клініко-лабораторні прояви відсутні - Прогноз сприятливий
IIA	Мезангіальний гломерулонефрит із мінімальними змінами	- Клініко-лабораторні прояви відсутні - Прогноз сприятливий
IIB	Мезангіальний гломерулонефрит (різний ступінь мезангіальної гіперклітинності з наявністю імунних депозитів у мезангії)	- Протеїнурія <1 г/добу, еритроцити 5–15 у полі зору - Прогноз сприятливий
III	Вогнищевий проліферативний гломерулонефрит (активне або хронічне, сегментарне або тотальне ендо-, або екстракапілярне ураження із залученням 50% клубочків)	- Протеїнурія <1 г/добу, можливість розвитку нефротичного синдрому - Зміни сечового осаду помірного характеру - Неухильне прогресування, ризик розвитку хронічної ниркової недостатності
IV	Дифузний проліферативний гломерулонефрит (ті самі зміни, що при III класі, із залученням більш 50% клубочків)	- Протеїнурія <2 г/добу, гематурія, цилінрурія - Неухильне прогресування, ризик розвитку ХНН - Висока частота артеріальної гіпертензії
V	Мембранозний гломерулонефрит (рівномірне потовщення базальної мембрани клубочків на тлі субепітеліального та внутрішньомембранного відкладення імунних комплексів)	- Протеїнурія <3,5 г/добу, нефротичний синдром - Ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія спостерігаються рідко
VI	Хронічний гломерулосклероз (дифузний, сегментарний, атрофія канальців, інтерстиціальний фіброз, артеріосклероз)	- Хронічна ниркова недостатність різного ступеня - Прогноз несприятливий

Синдром неонатального вовчака — клінічні прояви пасивної аутоімунної реакції у новонароджених у результаті трансплацентарного пасажу материнських антитіл (АТ) анти-Ro/SS-A і/або анти-La/SS-B, які здатні проникати через плаценту і призводити до розвитку повних і неповних блокад серця, транзиторних фоточутливих висипань, печінкових, гематологічних і неврологічних проявів. Прояви неонатального вовчака характеризуються ураженням шкіри, пневмонітом, гепатолієнальним синдромом, ураженням серця (міокардит, перикардит, вродже-

ними блокадами, транспозиціями великих судин, відкритим артеріальним протоком, незарощенням перетинки), цитопенією. Ці ознаки мають транзиторний характер, як правило, повністю зникають без лікування через 4–12 тижнів по мірі елімінації материнських антитіл з організму дитини. Найбільш важким проявом вважається вроджена повна атріо-вентрикулярна блокада (15–30%), яка діагностується на основі виявлення брадикардії та в 70–80% випадках потребує імплантації штучного водія ритму. Призначення ГК є ефективним для реверсії неповних блокад, але не впливає на повну атріовентрикулярну блокаду.

Аутоімунні вовчакові кризи (ВК) — гострі або підгострі стани, які розвиваються протягом короткого періоду часу (від кількох днів до 1–2 тижнів) на тлі максимального ступеня активності СЧВ, характеризуються швидким прогресуванням аутоімунного процесу з розвитком поліорганної недостатності з загрозою летального результату та вимагають невідкладної інтенсивної терапії.

Загальні клініко-лабораторні прояви ВК: лихоманка (вище 38°C) з ознобом, астеничний синдром, зниження маси тіла до 10–12 кг протягом 2–3 тижнів, виражена реакція ретикулоендотеліальної системи (лімфаденопатія, збільшення печінки і селезінки), ураження шкіри і слизових, полісерозит, підвищення ШОЕ до 60–70 мм/год, LE-клітини (5:1000 і більше), гіпергаммаглобулінемія (більше 25%), високі титри антитіл до двуспиральної ДНК, Sm-ядерного антигену, АНА.

За клінічними варіантами виділяють:

Класичний ВК — розвиток кризи при гострому і підгострому перебігу захворювання відбувається у дебюті при несвоєчасному призначенні адекватної терапії або протягом перших 2–3 років на тлі прогресування люпус-нефриту. При хронічному перебігу цей варіант кризи розвивається на 5–7 році хвороби і пізніше. Як правило, провідним у клініці є швидкопрогресуючий люпус-нефрит з нефротичним синдромом.

Гематологічний ВК — швидке (протягом 2–3 діб) зниження рівня формених елементів крові часто з розвитком геморагічного синдрому різного ступеня вираження. Розрізняють кілька варіантів гематологічних кризів: гемолітичний, тромбоцитопенічний, панцитопенічний.

Церебральний ВК — у клінічній картині переважає неврологічна симптоматика з ознаками важкого ураження центральної і периферичної нервової систем.

Абдомінальний криз — неспецифічний больовий абдомінальний синдром постійного характеру, який наростає протягом 1–2 діб.

До загрозливих для життя станів при СЧВ належить синдром активації макрофагів (САМ), який характеризується активацією макрофагів і Т-л, зниженням функції NK-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Діагностичні критерії синдрому активації макрофагів

Клінічні критерії:

- лихоманка ($>38^{\circ}\text{C}$);
- гепатомегалія (≥ 3 см від ребрового краю);
- спленомегалія (≥ 3 см від ребрового краю);
- геморагічний синдром (підвищена кровоточивість, пурпура, екхімози);
- ураження ЦНС (збудливість, сонливість, головний біль, судоми, кома).

Лабораторні критерії:

- цитопенія за двома або трьома показниками (лейкоцити $<4,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін <90 г/л, тромбоцити $<150,0 \times 10^9/\text{л}$);
- підвищення аспартатамінотрансферази (>59 од/л);
- підвищення лактатдегідрогенази (>567 од./л);
- гіпофібриногенемія ($<1,5$ г/л);
- гіпертригліцеридемія (>150 мг/дл);
- гіперферитинемія (>400 мкг/л).

При патогістологічному дослідженні пунктату кісткового мозку виявляють гемофагоцитоз.

Для встановлення діагнозу необхідно не менше 2–3 клінічних і двох лабораторних критеріїв.

Класичний варіант перебігу СЧВ, представлений яскравими проявами шкірного, суглобового синдромів, клінічновираженими ураженнями внутрішніх органів, особливо нирок, характерними змінами крові, лихоманкою, швидкопрогресуючою дистрофією, наростанням інтоксикації, зустрічається лише у 41% хворих, переважно дівчат пубертатного віку. Крім випадків з маніфестними проявами СЧВ, у дітей визначають окремі варіанти дебюту захворювання, коли протягом тривалого періоду домінують прояви одного синдрому, що недостатньо для вчасної верифікації діагнозу.

Серед атипових клінічних варіантів СЧВ у дітей виділяють: переважно шкірний; переважно суглобовий; синдром тромбоцитопенічної пурпури; синдром хореї; епілептиформний синдром; синдром Рейно; шкірно-суглобовий варіант (маска ЮІА); варіант з переважанням гемолітичної анемії; з синдромом геморагічного васкуліту; з переважанням тромботичної

васкулопатії (синдром Вергольфа); з провідним нирковим синдромом; вовчаковим гепатитом з жовтяницею; із переважанням хвороби Крона; під масками ВІЛ, СНІДу, онкологічних процесів.

Клінічний варіант дебюту у вигляді синдрому тромбоцитопенічної пурпури (синдрому Вергольфа) зустрічається у 3,8% хворих і проявляється тромбоцитопенією та геморгічними шкірними висипаннями. Захворювання характеризується первинно-хронічним перебігом і відносно пізньою генералізацією. Характерний для СЧВ дерматит на обличчі, суглобовий синдром і вісцеральна симптоматика з'являється тільки через 2–7 років, ознаки ураження шкіри зустрічаються рідко, прояви пізні, через 2–6 років.

Зазвичай хорея буває єдиним первинним проявом СЧВ лише у 1,1% хворих. Клінічно нагадує малу хорею (однобічну, генералізовану), характерну для ревматизму. Провідним клінічним проявом є церебральна симптоматика, що визначає важкість стану хворих і завжди передуює церебральному кризу або супроводжує його. Часто визначаються головні болі мігренозного характеру, резистентні до наркотичних і ненаркотичних анальгетиків, судомні напади, ураження черепних нервів, периферійна нейропатія, гострі психози, депресії, емоційна лабільність, порушення пам'яті. Перебіг цього клінічного варіанту характеризується схильністю до прогресування, полісиндромною клінічною картиною, яка формується протягом 3-х років. Діагностичними критеріями є підвищення рівня антифосфоліпідів, стійка гіпертензія, церебральна атрофія.

Ізольований епілептиформний синдром зустрічається у 0,8% хворих молодшого віку. Ознаки ураження ЦНС нарастають у вигляді частих судомних нападів, проявів психічних розладів, зниження пам'яті, інтелекту, важких головних болей. Через 3–9 років (частіше у дівчат після початку менархе) формуються типові шкірні, суглобово-м'язові прояви, гематологічні розлади та вісцерити (у тому числі нефрити).

Варіант із жовтяничним вовчаковим гепатитом потребує проведення диференційної діагностики з гепатитами вірусної етіології.

Варіант із переважанням хвороби Крона (термінальний ілеїт) та ураженням судин очеревини, розвитком тромбозів, геморагій, інфарктів, некрозів, перфорації, кишкових кровотеч, фібринозно-гнійного перитоніту клінічно проявляється зниженням апетиту, нудотою, блюванням, болями у животі, діареєю. Для підтвердження діагнозу необхідні ендоскопічні та патогістологічні дослідження.

Синдром Рейно як єдиний синдром дебюту СЧВ зустрічається у 1,3% хворих. Клінічний варіант має відносно сприятливий, первинно-хро-

нічний перебіг з низькою активністю, генералізація процесу настає у середньому через 2–4 роки.

Шкірно-суглобовий варіант (маска ЮІА) дебюту має місце у 5,5% дівчат при підгострому перебігу з відносно неважким станом. Клінічно проявляється слабкістю, субфебрильною температурою тіла, алопецією, нездужанням. Індекс ураження внутрішніх органів низький, нирки та ЦНС, як правило, інтактні. Генералізація процесу відбувається у перші місяці, але клінічні прояви слабо виражені.

Шкірний варіант дебюту визначається у 4,6% дітей, переважно у хлопчиків, при первинно-хронічному перебігу. Провідними клінічними проявами СЧВ протягом багатьох років залишаються винятково шкірні зміни (дерматит на обличчі у формі «метелика»). Висипання на обличчі з'являються, посилюються чи рецидивують у весняно-літній період на тлі інсоляції. Загальний стан хворих зазвичай не порушується, ознаки ураження внутрішніх органів визначаються тільки при ретельному інструментальному обстеженні.

Переважає суглобовий варіант — домінуючий клінічний прояв у вигляді поліартриту в 4,7% дівчат пубертатного віку. Захворювання протікає підгостро, з помірною активністю. Через 1–2 роки на тлі пубертату виникає генералізація процесу, з'являються шкірні зміни, ознаки ураження внутрішніх органів, але рідко розвивається нефрит та ураження ЦНС.

Клінічний варіант з переважанням гемолітичної анемії спостерігається у 5,9% хворих (переважно дівчат). Такий варіант дебюту часто поєднується з лихоманкою, суглобовим, м'язовим синдромами та швидким приєднанням інших проявів СЧВ: дерматит, кардит, пневмоніт, полісерозит, нефрит, ураження ЦНС (психічні розлади, головний біль, хореїчні гіперкінези, ураження черепних нервів). Прогностично несприятливий варіант, оскільки включає нирковий та/або церебральний синдроми.

Клінічний варіант із синдромом геморагічного васкуліту зустрічається у 5,1% дітей. Характеризується гострим початком з високою активністю патологічного процесу. Проявляється підвищенням температури тіла, багатогогнищевою неврологічною симптоматикою, ураженням шкіри, підвищенням ШОЕ, гломерулопатіями, головними болями, епідонадами. Шкірний синдром характеризується симетрично розташованими на шкірі переважно дистальних відділів нижніх кінцівок геморагічними висипаннями, суглобовим і нирковим синдромом. У третини дітей у майбутньому домінує нефротичний синдром із значною або масивною гематурією.

Клінічний варіант з переважанням тромботичної васкулопатії (синдром Вергольфа), тромбозом дрібних і великих судин венозного та артеріального русла: тромбоз судин внутрішніх органів призводить до гострої ішемії та загрози життю.

Клінічний варіант з провідним нирковим синдромом у дебюті захворювання разом із нирковим синдромом (гіпертензією, нефротичним синдромом, нирковою недостатністю) домінують лихоманка, артралгії, артрити, рідко — дерматит на обличчі, капілярит, полісерозит, міокардит, лейкопенія, гіпергаммаглобулінемія, але у подальшому при прогресуванні нефриту вони відступають на другий план або повністю зникають, що ускладнює діагностику. Захворювання у цього контингенту пацієнтів має найбільш серйозний прогноз, особливо несприятливий для пацієнтів із швидкопрогресуючим нефритом.

СЧВ може дебютувати під маскою ВІЛ, СНІДу, а саме: виразки ротової порожнини, сухий синдром, облісіння, артрит, лихоманка, невропатії, лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, гіпергаммаглобулінемія, наявність антинуклеарних антитіл у нелікованих пацієнтів, Т-клітинні аномалії, у тому числі зниження вмісту CD4+ Т-клітин, дисфункція CD4+ та CD8+ Т-клітин, поліклональна В-клітинна активація і аналогічні зміни цитокінів та хемокинів. Тести на антитіла до ВІЛ можуть бути хибнопозитивними у хворих на СЧВ. ВІЛ виникає і швидко прогресує на тлі імуносупресивної терапії у хворих на СЧВ. З цієї причини пацієнтам із СЧВ рекомендовано проходити тестування на ВІЛ до початку імуносупресивного лікування.

При тривалому спостереженні слід відзначити можливу трансформацію одного клінічного варіанту в інший. Наприклад, у хворих із шкірно-суглобовими проявами може сформуватися класичний варіант. Дебют із синдрому геморагічного васкуліту чи з класичних симптомів СЧВ у подальшому може бути представлений переважно нефритом, а моносиндромні клінічні прояви часто трансформуються у полісиндромні.

Клінічні прояви та перебіг СЧВ певною мірою асоційовані із індивідуальними особливостями хворих, у тому числі зі статевим розвитком, що відображає функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. У дівчат із найбільш раннім початком пубертатного періоду, що підтверджується своєчасним приходом менархе, захворювання зазвичай має гострий початок із переважанням полісиндромних клінічних варіантів, найчастіше відзначається нирковий варіант СЧВ. У пацієнок зі сповільненими темпами статевого дозрівання відносно частіше спостерігаються моносиндромні та класичний варіант зі сприятливим перебігом і прогнозом, а у дівчат

із раннім доменархеальним початком СЧВ — клінічний варіант із тромботичною васкулопатією та гемолітичною анемією у дебюті.

Для встановлення діагнозу і активності СЧВ проводиться **лабораторна діагностика**. За результатами загальноклінічного аналізу крові характерними є анемія з ретикулоцитозом, лейкопенія ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$), лімфопенія ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$) в 2-х або більше дослідженнях і тромбоцитопенія ($<100 \times 10^9/\text{л}$). Анемія хронічного захворювання при СЧВ — нормохромна, нормоцитарна, а при тривалій персистенції — гіпохромна, мікроцитарна. Тромбоцитопенія розвивається у 15–45% пацієнтів і часто буває основним проявом дебюту захворювання. Тромбоцитопенія є наслідком порушення тромбоцитопоеза, наявності антитромбоцитарних антитіл, тромбоцитопенічної пурпури або гемолітико-уремічного синдрому, гемофагоцитарного та антифосфоліпідного синдрому, токсичного впливу лікарських препаратів, у окремих випадках — наявності антитіл до ліганду CD40. Лейкопенія спостерігається у 20–40% пацієнтів, в окремих випадках є поєднання нейтропенії і лімфопенії. Трипаросткова цитопенія може бути також наслідком розвитку гемофагоцитарного синдрому, синдрому Епштейна-Барр, цитомегаловірусної інфекції, рідше — інфекції, пов'язаної з вірусом простого герпесу; аплазією кісткового мозку; мієлофіброзом. Одно-, дво- або трипаросткова цитопенія часто є небажаним проявом лікування імунодепресантами та/або генно-інженерними біологічними препаратами (ГІБП).

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) > 25 мм/год за відсутності інших причин включена до критеріїв активності СЧВ.

Для встановлення діагнозу СЧВ рекомендується визначення аутоантитіл (табл. 2). Позитивний тест на антинуклеарні антитіла (АНА) входить до класифікаційних критеріїв СЧВ і виявляється у 95–100% пацієнтів. Описані окремі випадки «АНА-негативних» СЧВ є дискусабельними і потребують додаткового обстеження для уточнення альтернативного діагнозу. Але специфічність тесту невелика, оскільки він нерідко буває позитивним у пацієнтів із іншими ревматичними і неревматичними захворюваннями.

Основні аутоантитіла у хворих з СЧВ

Аутоантитіла	Частота виявлення, %	Аутоантигени	Клінічне значення
АТ до нативної (двоспиральної) ДНК	50–80	ДНК	- висока специфічність для СЧВ (95%); - асоціація з активністю СЧВ; - асоціація з ураженням нирок
АТ до Sm	20–50	Антигени Сміта (ядерні РНК)	- висока специфічність для СЧВ (99%); - асоціація з ураженням нирок; - відсутня асоціація з активністю СЧВ
Антирибосомальні АТ	24–62	Рибосомальний білок Р	- висока специфічність для СЧВ (100%); - асоціація з ураженням ЦНС, печінки, нирок, шкіри та лейкопенією; - асоціація з активністю СЧВ
АТ до нуклеосом	50–90	Гістони	асоціація з медикаментозно-індукованим вовчаком
АТ до Ro/SS-A	60–80	Комплекси рибонуклеопротеїнів 52 kDa чи 60 kDa	- асоціація з фотосенсибілізацією, підгострим шкірним вовчаком, синдромом Шегрена, пневмонітом; - прогнозування ризику розвитку у плода повної атріовентрикулярної блокади та неонатального вовчака
АТ до La/SS-B	60–80	48 kDa поліпептид	- асоціація з фотосенсибілізацією, підгострим шкірним вовчаком, синдромом Шегрена, пневмонітом; - прогнозування ризику розвитку у плода повної атріовентрикулярної блокади та неонатального вовчака
Антифосфоліпідні АТ	50–60	β2-глікопротеїн-1, кардіоліпін	- асоціація з вторинним АФС, ураження ЦНС; - хибнопозитивна реакція Вассермана

Позитивні антитіла до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA) високо-специфічні для СЧВ та входять до класифікаційних критеріїв захворювання, їх рівень зазвичай корелює з активністю вовчакового нефриту.

Позитивні антитіла до Sm-антигену (anti-Sm) — високоспецифічні для СЧВ та входять до класифікаційних критеріїв. Антирибосомальні антитіла асоціюються з активним захворюванням, особливо нервово-психічним, ураженням нирок або печінки, і зустрічаються частіше у дітей, ніж у дорослих. Визначення aPLs у дітей з СЧВ пов'язують з тромбоцитопенією, тривалим часом згортання (наприклад, активованим частковим тромбопластиновим часом), меноррагією, незрозумілим тромбозом і інсультом. Іноді високий титр aPL може бути єдиним проявом вовчака у ANA-позитивної дитини. Антитіла anti-Ro/SSA, — La/SSB неспецифічні для СЧВ та частіше асоційовані з лімфопенією, тромбоцитопенією, фотодерматитом і легенеvim фіброзом. Їх виявляють у пацієнтів із синдромом Шегрена та у хворих на підгострий шкірний і медикаментозний вовчак.

Антитіла до гістонів асоційовані з наявністю артриту та виявляються у більшості пацієнтів дитячого віку з СЧВ (до 86%). Визначення антитіл до гістонів проводять для виключення медикаментозно-індукованого вовчаковоподібного синдрому. Антифосфоліпідні антитіла (до кардіоліпіну, до β 2-глікопротеїну-1, а також вовчаковий антикоагулянт) виявляються у 50–60% дітей з СЧВ.

Стиійка хибнопозитивна реакція Вассермана при лабораторно підтвердженій відсутності сифілісу входить до класифікаційних критеріїв СЧВ.

Для СЧВ характерна Кумбс-позитивна гемолітична анемія, яка виявляється у 30–40% пацієнтів з розвитком гемолізу в 10–15% хворих.

Позитивний тест на вовчаковий антикоагулянт (LA1/LA2), який виявляється у 20% пацієнтів, є ознакою СЧВ і входить до його класифікаційних критеріїв. Порушення коагуляції спостерігається у більшості пацієнтів з розвитком тромботичних ускладнень, таких як венозні тромбози, артеріальні тромбози в нижніх кінцівках, мозкових венах, у судинах легень.

Про гіперкоагуляцію свідчить підвищення протромбінового комплексу, скорочення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), тромбінового часу, часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), підвищення фібриногену, D-димеру. Підвищення С-реактивного білка (СРБ) неспецифічне для СЧВ і може свідчити про розвиток

антифосфоліпідного синдрому (при інших клінічних та лабораторних проявах) і/або інфекційних ускладнень.

Зниження загальної активності комплементу (СН50) і його компонентів (С3, С4) корелює з активністю вовчакового нефриту, в окремих випадках може бути наслідком генетично детермінованого дефіциту і тому входить до індексу SLEDAI. Визначення С1q використовують у клінічній практиці рідше, але він має важливе значення для моніторингу перебігу люпус-нефриту.

Перед призначенням або корекцією терапії з метою визначення активності хвороби та для аналізу токсичності лікарських препаратів визначають концентрації загального білка, альбуміну, заліза, іонізованого кальцію, загального білірубіну (пряма, непряма фракції), глюкози, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, трансаміназ, холестерину, лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази, амілази, ліпази, електролітів, тригліцеридів, феритину. Підвищення показників функції печінки і/або нирок, і/або підшлункової залози може бути проявом токсичного впливу імунодепресантів і/або ГІБП, підвищення рівня глюкози — стероїдного діабету.

Проведення у динаміці хвороби клінічного аналізу сечі, мікроскопічного дослідження осаду сечі, добової екскреції еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів, білка є необхідним для своєчасної діагностики ураження нирок. При СЧВ виявляється гематурія та/або протеїнурія, циліндрурія (еритроцитарні, гемоглобінові, зернисті, змішані циліндри). При ураженні нирок рекомендується визначення рівня креатиніну, сечовини, сечової кислоти, калію та швидкості клубочкової фільтрації нирок за формулою Шварца для виключення ниркової недостатності.

Доцільним є моніторинг рівня забезпеченості організму вітаміном D у дітей з СЧВ, бо його дефіцит визначає не тільки ризик зниження щільності кісткової тканини та остеопенії, а й асоціюється з активністю аутоімунного процесу.

Для контролю функції щитовидної залози рекомендується визначення Т3 і Т4 (загальних і вільних), рівня тиреотропного гормона, анти-тіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази.

Діагностика

Гетерогенність клінічної картини, індивідуалізація симптомів у дебюті, наявність спільних клінічних ознак з іншими ревматичними хворобами, неухильне прогресування патологічного процесу з високою летальністю або можливими, іноді досить тривалими ремісіями обумов-

люють труднощі і тривалість постановки діагнозу СЧВ. Стандартизація підходів до ранньої діагностики захворювання сприяє покращенню прогнозу, який значною мірою залежить від своєчасності патогенетичної терапії.

Упродовж останніх років діагноз СЧВ встановлювали на підставі даних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень відповідно до класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR, 1997). Але дотримання кількісної відповідності цим критеріям призводило до недооцінки хворих із ранньою або нетиповою формами хвороби, і навпаки, їх переоцінка призводить до гіпердіагностики СЧВ. Різноманітність клінічних проявів і тяжкості захворювання, а відповідно, і вибір терапевтичної тактики визначаються проявами, що не ввійшли в ці критерії, а це особливо актуально для дитячого віку. У низці випадків хвилеподібність перебігу СЧВ вимагає спостереження у динаміці для підтвердження достовірного діагнозу, терміни верифікації якого можуть тривати до 3 років. Можливість моноорганного дебюту СЧВ, який спостерігається більш ніж у 20% випадків, призводить до того, що пацієнти протягом тривалого часу спостерігаються у гематологів, нефрологів, неврологів і інших фахівців залежно від ураження тих чи інших органів і систем. Недостатньо вивченою, але прогностично значущою залишається і проблема «неповного вовчака» («pre-SLE», «preclinical lupus», «incomplete lupus erythematosus», «latent lupus», «lupus-like», «probable lupus», «undifferentiated connective tissue disease») з діагностичними значеннями аутоантитіл і клінічними ознаками, характерними для СЧВ, але недостатніми для постановки діагнозу (менше чотирьох за ACR, 1997), а також у осіб з підвищеним генетичним ризиком розвитку СЧВ, але без будь-яких критеріїв для верифікації діагнозу. Найбільш частими проявами при «неповному вовчаку» є артрити, фотосенсибілізація, висип на вилицях, конституціональні зміни, феномен Рейно, лейкопенія, позитивний антинуклеарний фактор (ANA). Такі пацієнти потребують ретельного клініко-лабораторного моніторингу, виключення можливих провокуючих чинників у вигляді інсоляції, стресових ситуацій, вакцинації і, при високих титрах ANA, призначення амінохінолінових препаратів. При розвитку достовірної СЧВ у подальші періоди життя такі пацієнти мають більш важкі незворотні зміни життєво важливих органів і систем.

Водночас у клінічній практиці актуальною залишається проблема гіпердіагностики СЧВ, обумовлена недостатніми знаннями про специфічні клінічні прояви захворювання, «механічним» підходом до набору

симптомів, часто розрізнених за часом: гіперемія шкіри обличчя, поліартралгії, субфебрилітет, втрата маси тіла, кардіалгії, лейкопенія, лейкоцитурія, «білок у сечі», ANA в низьких титрах. Істотним недоліком критеріїв ACR є відсутність вимог до певного набору параметрів; наприклад, усі чотири критерії можуть бути тільки клінічними, а імунологічні — відсутні.

З огляду на це, в 2012 р. група експертів Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) запропонувала критерії діагностики СЧВ (табл. 3), які вимагають обов'язкової наявності не менше 4-х критеріїв, серед яких обов'язково повинні бути один імунологічний і хоча б один клінічний, що патогенетично обґрунтовує діагноз СЧВ. Критерії SLICC сьогодні увійшли в педіатричну практику, вважаються більш чутливими, що сприяє зменшенню діагностичних помилок, особливо на ранніх етапах хвороби.

У 2017 р. ACR та EULAR запропоновані нові критерії для діагностики СЧВ, але вони остаточно не затверджені та потребують валідації (табл. 4).

За цими критеріями пацієнти, класифіковані як такі, що мають СЧВ, повинні мати сироватковий титр АНА щонайменше 1:80 на людських епітеліальних-2-позитивних клітинах (Hep-2) або еквівалентний позитивний тест. Крім того, пацієнт із підозрою на СЧВ повинен мати щонайменше 10 балів за клініко-імунологічними критеріями. Критерій не враховується, якщо він може мати інше вірогідне пояснення ніж СЧВ. Виникнення критерію лише одного разу в анамнезі достатньо, щоб підрахувати відповідні бали, а час, коли пацієнт позитивний за одним з критерієм, не повинен перетинатися з часом, коли пацієнт позитивний за іншими критеріями. Класифікація СЧВ вимагає врахування балів за щонайменше одним клінічним показником. Якщо пацієнт позитивний за більш ніж одним показником з домену, то підрахунок проводиться за тим, який має найбільше значення.

Класифікаційні критерії СЧВ (SLICC, 2012)

1. Гостре чи підгостре ураження шкіри: • «Метелик» • Бульозне висипання • Токсичний епідермальний некроліз • Макулопапульозне висипання • Фотосенсибілізація • Неіндуративне псоріазоподібне або кільцеподібне поліциклічне висипання, яке не залишає рубців, але можлива депігментація, телеангіоектазії	8. Нейропсихіатричні прояви • Епілептичний напад • Психоз • Моно-/поліневрит • Мієліт • Нейропатія черепно-мозкових або периферичних нервів
2. Хронічне ураження шкіри: • Дискоїдний вовчак • Гіпертрофічний (бородавчастий) вовчак • Панікуліт • Перехресний синдром (дискоїдний вовчак/плоский лишай) • Набряковий вовчак • Ураження за типом «обмороження»	9. Гемолітична анемія
3. Виразки слизової оболонки ротової та носової порожнини	10. Лейкопенія <4000/мм³ при двох і більше дослідженнях або • Лімфопенія <1000/мм³ при двох і більше дослідженнях або
4. Нерубцева алопеція	11. Тромбоцитопенія <100 000/мм³ (за відсутності прийому цитостатиків)
5. Артрит: • Синовіїт більше 2 суглобів або болючість більше 2 суглобів • Ранкова скутість щонайменше 30 хв.	12. Імунологічні порушення: • Антинуклеарні АТ • anti-dsDNA • АТ до Sm • Антифосфоліпідні АТ IgG або IgM антикардіоліпінових АТ; антикоагулянт; хибнопозитивна серологічна реакція на сифіліс; анти-β2-глікопротеїну-1 • Низький рівень комплементу C3, C4, CH₅₀ • Позитивний прямий тест Кумбса
6. Серозит: • Плеврит • Перикардит	
7. Ураження нирок: • Добова протеїнурія або співвідношення білок/креатинін > 0,5 г/добу • Еритроцитурія >5 в полі зору	

Таблиця 4

Класифікаційні критерії СЧВ (ACR/EULAR, 2017)

Клінічні показники	Бали
Конституційний домен Лихоманка	2
Шкірний домен Безрубцева алопеція Виразки порожнини рота Підгострий шкірний або дискоїдний вовчак Гострий шкірний вовчак	2 2 4 6
Домен артриту Синовіт не менше двох суглобів або болючість не менше двох суглобів, не менше 30 хв. вранішньої скутості	6
Неврологічний домен Делірій Психоз Судоми	2 3 5
Домен серозиту Плевральний або перикардіальний випіт Гострий перикардит	5 6
Гематологічний домен Лейкопенія Тромбоцитопенія Аутоімунний гемоліз	3 4 4
Нирковий домен Протеїнурія >0,5 г/24 год. Клас II або V вовчакового нефриту Клас III або IV вовчакового нефриту	8 10 10
Імунологічні показники	
Домен антифосфоліпідних антитіл Антикардіоліпінові IgG >40 GPL або анти-β2GP1 IgG >40 одиниць або вовчаковий антикоагулянт	2
Домен комплементу Низький C3 або низький C4 Низький C3 і низький C4	3 4
Домен високоспецифічних антитіл Антитіла до анти-дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA) Антитіла до анти-Smith (anti-Smith)	6 6

Диференціальний діагноз

Схожу клінічну симптоматику можуть розвивати: системний ювенільний ідіопатичний артрит; ювенільний дерматоміозит; гостра ревматична лихоманка; хвороба Шенлейна-Геноха; первинний антифосфоліпідний синдром; вузликовий поліартеріїт; мікроскопічний поліангіїт; системний склероз; гематологічні захворювання (гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура); лімфопроліферативні захворювання (лімфогранулематоз, лімфома); бореліоз (хвороба Лайма); вірусні гепатити В і С з позапечінковими проявами; туберкульоз; сифіліс; ієрсиніоз; вірус імунodefіциту людини; запальні захворювання кишечника (виразковий коліт з системними проявами, хвороба Крона); хвороби нирок (гломерулонефрит та ін.); інфекційний ендокардит; медикаментозний вовчак.

Лікування

Цілі терапії пацієнтів з СЧВ полягають у забезпеченні довготривалого життя, контролю за активністю хвороби, запобіганні пошкодженню органів, мінімізації токсичності лікарських засобів, поліпшенні якості життя.

Основні принципи лікування СЧВ у дітей:

- 1) індивідуальний підхід при виборі найбільш раціональної схеми лікування з урахуванням клінічних проявів, ступеня активності, характеру перебігу захворювання та відповіді організму дитини на лікування;
- 2) дотримання послідовності застосування усіх компонентів обраної для лікування терапевтичної схеми;
- 3) своєчасний перехід від інтенсивної до підтримуючої імуносупресивної терапії;
- 4) постійний контроль за ефективністю та безпекою лікарських засобів;
- 5) тривалість, етапність і безперервність лікування.

Лікування СЧВ залежить від клінічних проявів, активності хвороби, варіабельності характеру дебюту та перебігу, що може бути представленим як одним домінуючим синдромом, так і поліорганными варіантами ураження.

Головні групи препаратів, які застосовуються у лікуванні СЧВ у дітей, складають глюкокортикоїди (ГК), цитостатики, амінохінолінові та препарати імунобіологічної терапії.

За СЧВ низького ступеня активності при переважно суглобовому і шкірно-суглобовому варіантах без залучення до патологічного процесу внутрішніх органів рекомендуються препарати групи амінохінолінів (хлорохін, гідроксихлорохін), які найкраще поєднують безпечність і ефективність лікування, сумісно з нестероїдними протизапальними препаратами

(НПЗП) та/або низькими дозами ГК (не більше 20–25 мг/добу преднізолону). При хронічному перебігу з провідним синдромом Рейно поєднуються низькі дози ГК у комбінації з препаратами групи амінохінолінів, антиагрегантами та вазодилаторами (рис. 3).

За відсутності протипоказань тривалий прийом амінохінолінових препаратів забезпечує профілактику загострень, зниження активності та ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Marisa Klein-Gitelman et al. (2018) при аналізі 95 досліджень, присвячених вивченню ефектів гідроксихлорохіну та хлорохіну при СЧВ, наводять вагомі докази ефективного їх впливу на активність, тривалість виживання, поліпшення незворотного пошкодження органів, тромбозів, атеросклерозу, мінеральної щільності кісткової тканини і ліпідний профіль.

Сьогодні визначається доцільність того, щоб пацієнти з СЧВ отримували гідроксихлорохін протягом усього перебігу захворювання, у тому числі, під час вагітності та при грудному вигодовуванні. Побічні явища у цих препаратів не часті, хоча в окремих випадках розвивається незворотна токсичність сітківки (ретинопатія). Щоб мінімізувати ризик пошкодження зору, доза гідроксихлорохіну повинна становити ≤ 5 мг/кг/день при регулярному офтальмологічному контролі.

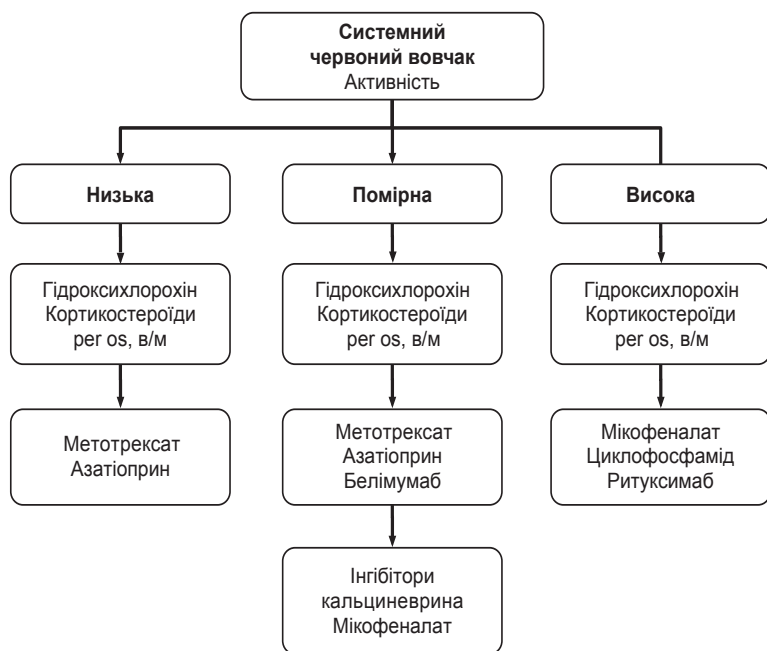


Рис. 3. Лікування системного червоного вовчака без нефриту (EULAR, 2019)

Через відкладений терапевтичний ефект протималярійних препаратів більшість пацієнтів тимчасово потребують додаткових короткочасних курсів НПЗП або глюкокортикоїдів.

На основі широкого клінічного досвіду та наукових досліджень доведена ефективність ГК у лікуванні СЧВ, але немає чітких даних щодо оптимального дозування та тривалості курсів, які рекомендується визначати індивідуально залежно від тяжкості процесу та відповіді на лікування. Низькі дози ГК (менше 0,35 мг/кг на добу преднізолону) часто необхідні для досягнення адекватного контролю над захворюванням у дітей з легким перебігом захворювання, які адекватно реагують на лікування. Але слід уникати тривалого застосування навіть низьких доз, оскільки дози вище 0,2 мг/кг на добу негативно впливають на зріст. Якщо виникає потреба в призначенні ГК у дозі понад 0,35 мг/кг/добу протягом більше 3-х місяців або не має можливості зменшити дозу нижче 5–7,5 мг/добу, еквівалентну преднізолону, EULAR рекомендує, навіть для пацієнтів без залучення внутрішніх органів, призначати імунодепресанти, вибір яких залежить від тяжкості хвороби та конкретного ураження органів.

Показання для призначення імунодепресантів (Kelley's Textbook of Rheumatology, 2016).

Загальні: ураження життєво важливих органів або інших органів, рефрактерних до лікування першої лінії; недостатня відповідь або неможливість лікування ГК у прийнятних дозах тривалий час.

Локальні: проліферативний або мембранозний нефрит (нефритичний або нефротичний синдром); важка тромбоцитопенія $< 20 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитна, тромбоцитопенічна пурпура; важка гемолітична або апластична анемія, імунна нейтропенія; вовчаковий пневмоніт або альвеолярні геморагії; міокардит зі зниженою функцією лівого шлуночка, перикардит із загрозливою тампонадою; абдомінальний васкуліт; мієліт, церебропсихоз, рефрактерний до ГК, множинний мононеврит, важка периферична нейропатія.

Пацієнти з СЧВ середнього та високого ступеня тяжкості для контролю за активністю захворювання потребують застосування високих доз ГК: пероральну високодозну ГК-терапію, інтермітуючу внутрішньовенну високодозну терапію або додавання стероїдозберігаючих препаратів (мофетил мікофенолат, циклофосфамід, азатіоприн та/або метотрексат).

При середній ступені активності процесу доза преднізолону для перорального застосування може становити 0,7–1 мг/кг/добу, а при високій і під час кризів — 1,0–2,0 мг/кг/добу, але не більш 65–70 мг/добу. Лікування із застосуванням максимальної дози преднізолону продовжують

протягом 4–8 тижнів, при зниженні активності захворювання її поступово зменшують спочатку на 5 мг, потім на 2,5 мг на тиждень, а в подальшому на 2,5 мг у 2–4 тижні, щоб через 6–9 місяців від початку лікування знизити дозу до підтримуючої, яку визначають індивідуально.

Діти і підлітки з важким СЧВ (важкий вовчаковий нефрит, нейропсихічні розлади) потребують більш агресивної терапії. Внутрішньовенне щомісячне введення циклофосфаміду (ЦФ) у цих дітей поєднується з прийнятною довгостроковою безпекою і дозволяє зменшити добову дозу ГК до мінімального рівня. При цьому частота ускладнень достовірно зменшується порівняно з щоденним пероральним введенням ЦФ.

Рекомендований режим ґрунтується на протоколі Національного інституту здоров'я (НИН), розробленому протягом 1980–1990-х рр., який складається з щомісячних внутрішньовенних імпульсів ЦФ у дозі 15–20 мг/кг (не більше 1000 мг) протягом шести місяців (сім доз) з подальшою підтримуючою терапією мофетилем мікофенолатом або азатіоприном. Протягом першого місяця лікування можна вводити ЦФ дрібно (1 раз на 2 тижні або 1 раз на тиждень), розділяючи ці дози на 2–4 прийоми. При порушенні функції нирок дозу препарату необхідно зменшити. Пацієнтам, у яких не досягнуто повного контролю над активністю процесу, слід продовжувати ЦФ кожні 3 місяці протягом 30 місяців.

Внутрішньовенний ЦФ має кращі показники довгострокового успіху порівняно з мофетилем мікофенолатом, який може бути альтернативою ЦФ у пацієнтів з тяжкою СЧВ. Серед небажаних ефектів ЦФ визначають лейкопенію, тромбоцитопенію, алопецію, диспепсичні прояви (нудота, блювота, діарея, болі в животі), геморагічний цистит, розвиток інфекційних ускладнень.

При необхідності більш активного лікування, наприклад при важкому поліорганному ураженні або кризових станах, застосовують пульс-терапію (ПТ) — внутрішньовенне введення великих доз метилпреднізолону (МП) з розрахунку 10–15 мг/кг/добу (не більш 1000 мг/добу) протягом 3 днів з подальшим пероральним введенням преднізону (2 мг/кг/добу) та повільним зниженням дози.

Доведено, що інтермітуюча внутрішньовенна високодозна ГК-терапія призводить до зменшення експресії певних генів інтерферону при СЧВ — ефект, який не спостерігається при застосуванні пероральних гормонів.

З огляду на те, що вплив ЦФ і ГК на механізми імунного запалення на початковому етапі лікування (протягом 1–1,5 місяців) відрізняються, патогенетично виправдана комбінація пульс-терапії ЦФ з пульс-терапією МП, а в подальшому — тривале використання монотерапії ЦФ у поєд-

нанні з щоденною терапією ГК. Пульс-терапія ЦФ і МП дозволяє досягти значного поліпшення або ремісії у більш короткі терміни при одночасному використанні менших пероральних доз преднізолону.

При тривалому застосуванні ГК необхідно контролювати та проводити профілактику остеопорозу, ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемії, пептичних виразок, затримки росту, катаракти, глаукоми.

Азатіоприн менш ефективний при лікуванні нефриту, його використовують при вираженому і поширеному ураженні шкіри, а також для зниження дози ГК. Препарат призначають 1,5–2 місяці перорально в дозі 2,0 мг/кг/добу, потім дозу зменшують до підтримуючої (0,5–1 мг/кг/добу), яку при добрій переносимості рекомендується приймати протягом багатьох місяців. Побічні ефекти азатіоприну: лейкопенія, диспепсичні прояви, інфекційні ускладнення.

Доведена доцільність призначення препаратів, що впливають на мікроциркуляцію, особливо при СЧВ з нефритом, проявами тромботичної ангіопатії, а саме: пентоксифілін, дипіридабол, аналоги природного простагландину E₁, низькомолекулярний гепарин. При нефриті лікування проводять спочатку гепарином (200–300 ОД/кг/добу і більше під контролем показників коагулограми та часу згортання крові) протягом 4–6 тижнів, а потім антикоагулянтами непрямої дії (синкумар, фенилін). Для профілактики тромбозів призначають антикоагулянти непрямої дії або антиагреганти (дипіридабол 75–200 мг/добу, аспірин 50–100 мг/добу).

Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ; пентаглобін, октагам, інтраглобін, Біовен) показані при високій активності і під час кризів (гематологічних) і/або виникненні інфекційних ускладнень. ІГВВ призначають у курсовій дозі 0,5–2,0 г/кг маси тіла. Розраховану дозу вводять за 2–3 прийоми протягом 2–3 послідовних днів або через день, у подальшому — за показаннями щомісяця у меншій дозі.

При СЧВ високої активності з ураженням нирок, ЦНС, легенеvim васкулітом, тромбоцитопенією, резистентною до стандартної комбінованої терапії, застосовують генно-інженерні біологічні препарати (ГІБП) — химерні моноклональні антитіла до CD20 + В-лімфоцитів (ритуксимаб).

При терапії САМ показані ГК у високих дозах у режимі пульс-терапії (метилпреднізолон — до 30 мг/кг) протягом 3 днів з подальшим пероральним застосуванням преднізолону в дозі 1–2 мг/кг.

Рефрактерний перебіг СЧВ. У частини дітей розвиваються рецидиви захворювання після відміни внутрішньовенної терапії ЦФ. Варіанти терапії у таких дітей включають внутрішньовенне введення ЦФ та

метотрексату щомісячно протягом року, однієї-двох доз ритуксимабу з або без ЦФ та інших біологічних або імуносупресивних засобів. При комбінації ритуксимабу з ЦФ покращується клінічна реакція та зменшується потреба в ЦФ та ГК, але не знижується активність захворювання. Але несприятливі побічні ефекти, які спостерігаються у дітей при використанні ритуксимабу (нейтропенія, зниження рівнів імуноглобулінів, підвищення інфекційного індексу, анафілаксія), потребують ретельного спостереження за пацієнтами в умовах високоспеціалізованих закладів.

Беліумаб (моноклональне антитіло імуноглобуліну G1-лямбда) схвалений як допоміжна терапія для дорослих пацієнтів з СЧВ, які, незважаючи на стандартну терапію, демонстрували високу активність захворювання, непереносимість інших методів лікування або неприйнятно високу потребу в ГК. Нині проводяться дослідження з вивчення ефективності беліумабу в дитячому віці як варіант лікування рефракторного вовчака.

При найбільш важких випадках, які ускладнюються розвитком вовчакового кризу (ниркового або поліорганного), або резистентності до традиційної терапії, у схеми лікування включають плазмаферез (ПФ), синхронізуючи його проведення з пульс-терапією ЦФ. Застосування ПФ спрямоване на видалення з крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), кріопреципітатів, антитіл, медіаторів запалення, продуктів метаболізму та ін. При ПФ активується ендогенний фагоцитоз, у результаті чого зменшується ступінь уражень різних органів, підвищується чутливість рецепторів клітин до впливу імунодепресантів.

Трансплантація гемопоетичних клітин — аутологічна трансплантація кровотворних клітин — у дітей з важкою СЧВ залишається значною мірою теоретичною.

Ад'ювантна терапія майже так само важлива, як імуносупресія, і визначається супутніми захворюваннями (інфекції, гіпертонія, дисліпідемія, цукровий діабет, остеопороз, аваскулярний некроз, злоякісні пухлини та ін.). У лікуванні СЧВ за показаннями використовують гіпотензивні, діуретики, антибіотики, вітамін D, препарати для профілактики і лікування остеопорозу, та інші симптоматичні засоби.

Профілактичні заходи включають захист від ультрафіолетового опромінення за допомогою хімічних та/або фізичних фільтрів UV-A/UV-B (SPF 50+), які повинні застосовуватися від 20 до 30 хв. до впливу ультрафіолетового опромінення у достатній кількості (2 мг/см²). Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, повинні бути щеплені (особливо проти грипу та пневмококу). Вакцинація живими атенуйованими вакцинами тимчасово протипоказана.

Прогноз

З появою сучасних терапевтичних технологій виживаність хворих на СЧВ протягом 5, 10 і 15 років відповідно становить 96, 93 і 76%. Смертність від СЧВ значно варіює залежно від статі, належності до етнічної групи та країни проживання. Найтяжчий перебіг захворювання відзначають у чорношкірих чоловіків. До факторів, з якими пов'язаний несприятливий перебіг хвороби, належать неадекватне лікування, ураження нирок, артеріальна гіпертензія, АФС, інфекції, ускладнення терапії.

Основою покращення прогнозу при СЧВ є рання діагностика, інтенсифікація базисної терапії та мінімізація доз ГК, активне призначення гідроксихлорохіну, контроль побічних ефектів ГК та імуносупресорів, використання імунобіологічних препаратів.

Важливим резервом покращення прогнозу при СЧВ може бути підвищення частоти застосування ГХ. Згідно з результатами проведеного епідеміологічного дослідження (Lupus Science & Medicine, 2015) в Україні у 2010 р. ГХ отримували лише 38% пацієнтів з СЧВ, що удвічі менше порівняно з загальноєвропейськими показниками.

Висновки

Системний червоний вовчак у дітей — одне з найбільш складних для лікування захворювань, єдиного патогенетичного механізму якого сьогодні не існує. СЧВ — захворювання з гетерогенною клінічною картиною, особливостями дебюту, прогресування та прогнозу, що потребує всебічного клінічного, лабораторного, інструментального обстеження хворих, кваліфікованої оцінки його результатів з метою більш ранньої діагностики та своєчасного призначення адекватного лікування. Більш агресивний перебіг СЧВ у дітей і підлітків як у самому дебюті, так і з плином часу призводить до більшої частоти органних ушкоджень. Отримані дані вказують на те, що у окремих пацієнтів можуть розвиватися індивідуальні провідні або домінуючі процеси, клінічно визначені як вовчак, які потребують персоніфікованого підходу до лікування.

Своєчасна діагностика з визначенням активності і варіанту перебігу хвороби та призначенням адекватної терапії сприяє запобіганню генералізації процесу з залученням життєво важливих органів, мінімізації ускладнень у пацієнтів та їх інвалідизації, збільшенню тривалості та поліпшенню якості життя.

Випадок з практики

Хвора дівчинка А., 17 років, спостерігається в інституті протягом останніх двох років. Дебют захворювання у віці 15 років розпочався з висипки на обличчі, тулубі, кінцівках та фотосенсибілізації. За місцем проживання встановлено діагноз алергічного дерматиту, призначено елімінаційну дієту, антигістамінні препарати, ентеросорбенти, позитивного ефекту не було досягнуто. Через 3 місяці влітку після тривалої інсоляції стан прогресивно погіршився, з'явилися лихоманка (до 39°C), головний біль, підвищення артеріального тиску до 160/120 мм. рт. ст, періодична набряклість обличчя, гомілок, прогресування висипки на шкірі, бульозний дерматит шкіри на грудній клітці, випадіння волосся, стоматит, хейліт, артрит колінних і дрібних суглобів кистей, стоп, втрата ваги тіла до 10 кг. Через 5 місяців від початку перших симптомів за місцем проживання у крові виявлені: ШОЕ — 77 мм/год, лейкопенія ($2,55 \times 10^9/\text{л}$), анемія (еритроцити — $2,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 76 г/л), тромбоцитопенія ($145 \times 10^9/\text{л}$), позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), антитіла до двоспиральної ДНК та зміни в аналізах сечі (мікроеритроцитурія, мікропротеїнурія). На підставі сукупності результатів клінічного та лабораторного обстеження діагностовано СЧВ, розпочато ГК-терапію, дитина направлена до інституту.

Із анамнезу життя відомо, що дитина народилась від першої фізіологічної вагітності та пологів, щеплена за календарем, мала часті респіраторні захворювання. Спадковий анамнез: бабуся по лінії матері хворіє гормонзалежною бронхіальною астмою, у матері — розсіяний склероз.

Стан при госпіталізації важкий. Температура до 39°C, ЧСС 120 уд./хв., ЧД 26 уд./хв., артеріальний тиск — 160/120 мм. рт. ст. Дівчинка, бліда, в'яла, виражена слабкість, скаржиться на міалгії, біль у гомілковостопних, променевозап'ястних, ліктьових, плечових, скронево-нижньощелепному суглобах. На шкірі обличчя, грудей, над суглобами — еритематозна висипка з елементами некрозу, виразками, кров'янистими кірками, синдром Рейно II ст., вогнищева алопеція, хейліт. На слизовій оболонці порожнини рота — прояви афтозно-некротичного та ангулярного стоматиту, гінгівіту з елементами кандидозного ураження. Є набряк та дефігурація колінних, дрібних суглобів кистей і стоп, пастозність гомілок, полінейропатія. Перкуторно над легеньми відмічався легеневий звук з приглушенням в задньонижніх відділах, аускультативно — жорстке дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені в поперечнику, аускультативно серцеві тони приглушені, аритмічні, вислуховується систолічний шум на верхівці, в V точці. Живіт при пальпації безболісний, пастозність передньої черевної стінки, пупок помітно згладжений. Печінка виступала

з-під краю реберної дуги на 3,5 см, селезінка — на 1,5 см. Стілець зі схильністю до закрепів. Діурез — до 1000 мл на добу.

Дані лабораторного обстеження: заг. аналіз крові: еритроцити — $2,81 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 80 г/л, лейкоцити — $3,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити — $125 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 58 мм/год. Початок кровотечі 4' 05, кінець 5' 40, тривалість 1' 35». Ретикулоцити — 40,00% (норма 2.0–12.0), феритин — 142,1 нг/мл (норма 20–200), залізо сироваткове — 17,30 мкмоль/л (5.90–18.30), загальне залізо — 26,60 мкмоль/л (41.0–77.0), коефіцієнт насичення трансферинном 0.05 г/л (0.10–0.40). Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 56,4 г/л, білірубін — 7,0 мкмоль/л, холестерин — 4,98 ммоль/л, тим. проба — 1,2 Од, АЛТ-19 Од/л, АСТ 24 Од/л, сечовина — 8,95 мкмоль/л, креатинін — 0,115 мкмоль/л, глюкоза — 5,44 ммоль/л, креатинінкіназа — 154,0 Од/л (норма 15,0–123,0), тропонін Т (високочутливий) <0.003 нг/мл (норма 0.00–0.03), 25(ОН) — 27,13 нг/мл (недостатній рівень). Коагулограма: фібриноген — 4.42 г/л, протромбіновий індекс — 71%, фібрин — 32 мг, МНО — 0,91%, фібриноген В — (++) . Протеїнограма: загальний білок — 57,3 г/л, альбумін — 36.55 г/л, $\alpha 1$ -глобулін — 7,49%, $\alpha 2$ -глобулін — 13,42%, β -глобулін — 15,30%, γ -глобулін — 27.25%, А/Г коефіцієнт — 0.6. Тиреоїдні гормони: ТТГ — 3,1 мМО/л (норма 0,17–4,05), Т4 — 98,9 нмоль/л (норма 60–160), анти-ТПО — 77,2 МО/мл (норма до 20).

При дослідженні загального аналізу сечі в динаміці встановлені коливання питомої ваги (1015–1022), білка (0,5–0,7) г/л, лейкоцитів (12–15 в полі зору), змінених та вилужених еритроцитів (все поле зору), гіалінових циліндрів (12–13 в полі зору). Креатинін в сечі — 2.2 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації — 109 мл/хв. Аналіз сечі за Зимницьким: коливання денної кількості — 220–600 мл, нічна — 320–420 мл, питомої ваги — 1010–1020. В добовій сечі білок — 0,5–0,7 г/л. Аналіз сечі за Нечипоренко: лейкоцити — 12500–8000 в мл, еритроцити — все поле зору, змінені та частково вилужені. Посів сечі на флору — росту немає.

Субпопуляції лімфоцитів: лімфоцити — 29.36% (35–55), 2450 мкл (1100–5900); Т-лімфоцитів 81,9% (55–75), 2005/мкл (700–4200); Т-хелпери (CD3+ CD4+) 47,18% (30–55) 1156 /мкл (300–1800); Т-цитотоксика (CD3+ CD8+) 34,42% (12–30) 843/мкл (200–700); Тх-Тц співвідношення 1.37 (1.0–2.5); В-лімфоцити (CD19+) 15.74% (10–25); NK-лімфоцити — 1,54% (5–17) 38/мкл (90–900). НСТ-тест: спонтанний — 7% (N5–12), стимульований — 14%, функціональний резерв — 7%. Фагоцитоз: активність 15% (N50–90%), інтенсивність 5,0 (N4–15). Імунограма: IgG 12,4 г/л (N7,7–15,1), IgA 2,9 г/л (N1,0–3,3), IgM 1,7 г/л (N0,7–1,5), ЦІК 0,150 г/л (N<0,025). Комплемент С3 — 0.57 г/л (норма 0.90–1.80), Антифосфоліпідні антитіла: антикар-

діоліпінові aCL IgG — 20,8 U/ml ($N < 10$), антифосфатидил-серинові aPS Ig G — 22 U/ml ($N < 10$), антифосфатидил-етаноламінові aPE Ig G 14,1 U/ml ($N < 12$). Антинуклеарні антитіла (АНА) — 1:1000, антитіла до одноланцюгової ДНК — 2,6 (норма до 1,1), антитіла до дволанцюгової ДНК 1,9 (норма до 1,1). Вовчаковий антикоагулянт — позитивний.

ЕКГ: синусовий ритм, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, метаболічні зміни міокарду. ЕхоКГ — клапанний апарат без особливостей, розміри порожнини серця не збільшені, гіпертрофії стінок міокарду не виявлено, скоротливість міокарду помірно знижена (ФВ — 51%), рідина в перикарді. УЗД органів черевної порожнини: дифузні зміни паренхіми печінки, реактивні зміни підшлункової залози, мінімальна кількість вільної рідини в плевральній порожнині, в області малого тазу. УЗД суглобів: ексудативний синовіт колінних, гомілковостопних, кульшових, ліктьових суглобів, міжфалангових суглобів кистей та стоп. УЗД щитоподібної залози: дифузне збільшення розмірів щитоподібної залози. Рентгенографія органів грудної порожнини: розширення меж серця в поперечнику, посилення інтерстиціального малюнка легень.

За результатами клініко-лабораторних обстежень встановлено діагноз: системний червоний вовчак, підгострий перебіг, з ураженням шкіри і слизових оболонок («метелик», алопеція, афтозний стоматит, булезний дерматит панікуліт), синдром Рейно, суглобів (поліартрит), легень (пульмоніт), серця (кардит), нирок (вовчаковий гломерулонефрит), нервової системи (полінейропатія), полісерозити, лейкопенія, тромбоцитопенія, аутоімунний гемоліз та імунологічними порушеннями (підвищення антитіл до нативної ДНК, позитивні Sm-антитіла, АНА, зниження комплекменту С3), високий ступінь активності (SLEDAI — 65 балів)(рис. 4, 5).



Рис. 4. СЧВ. Вовчаковий «метелик» — симетричні еритематозні висипання у виличній зоні, перенісі з поширенням на шкіру чола, підборіддя, вільного краю раковини і її мочки з ціанотичним відтінком у середній зоні, піднімаються над поверхнею шкіри

Проведена індукційна терапія, яка включала високодозну глюкокортикоїдну (солумедрол) і цитостатичну (циклофосфамід) терапію — пульс-терапія 1 раз на місяць протягом 6 місяців, антикоагулянти, дезагреганти, блокатори АПФ. Після завершення пульс-терапії дівчина продовжувала отримувати ГК-терапію *per os* з поступовою відміною до підтримуючої дози, ендоксан, лізіноприл, плаквеніл, вітамін D. У стані медикаментозної стабілізації хвороби передана під нагляд дорослих кардіоревматологів.



Рис. 5. СЧВ. Геморагічний висип — петехіальні та пурпурові елементи на шкірі

Список використаних джерел

1. Національний підручник з ревматології; за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. К.: МОРІОН. 2013:225–254.
2. Каледа М.И., Никишина И.П. Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):526–535.
3. Al-Mayouf S.M., Sunker A., Abdwani R., Abrawi S.A., Almurshedi F., Alhashmi N., et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2011;43(12):1186–8. dx.doi.org.10.1038/ng.975
4. Aringer M., Dörner T., Leuchten N., Johnson S.R. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus — a standpoint. Lupus. 2016;25:805–11.
5. Bryan A.R., Wu E.Y. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. Curr Allergy Asthma Rep (2014) 14(7):448. dx.doi.org.10.1007/s11882-014-0448-2
6. Carbonella A., Mancano G., Gremese E., Alkuraya F.S., Patel N., Gurrieri F., et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017;26(7):768–72. dx.doi.org.10.1177/0961203316676382
7. Crow Mary K. Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus. J Immunol June 15, 2014;192(12):5459–5468. doi.org/10.4049/jimmunol.1002795
8. Dieker J., Tel J., Pieterse E., Thielen A., Rother N., Bakker M., et al. Circulating apoptotic microparticles in systemic lupus erythematosus patients drive the activation of dendritic cell subsets and prime neutrophils for NETosis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):462–72. dx.doi.org.10.1002/art.39417
9. Eloranta M.L., Ronnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. J Mol Med (Berl). 2016;94(10):1103–10. dx.doi.org.10.1007/s00109-016-1421-4
10. Ekinci Z., Ozturk K. Systemic lupus erythematosus with C1q deficiency: treatment with fresh frozen plasma. Lupus. 2018;27(1):134–8. dx.doi.org.10.1177/0961203317741565
11. Interferon inducible X-linked gene CXorf21 may contribute to sexual dimorphism in Systemic Lupus Erythematosus Christopher A. Odhams, Amy L. Roberts, Susan K. Vester,

- Carolina S. T. Duarte, Charlie T. Beales. *Nature communications*. 2019; doi.org/10.1038/s41467-019-10106-2
12. Hiraki L. T., Feldman C. H., Liu J., Alarcon G. S., Fischer M. A., Winkelmayer W. C., et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2669–76. dx.doi.org.10.1002/art.34472
13. Hiraki L. T., Benseler S. M., Tyrrell P. N., Harvey E., Hebert D., Silverman E. D. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2539–46. dx.doi.org.10.3899/jrheum.081141
14. Hristova M. H., Stoyanova V. S. Autoantibodies against complement components in systemic lupus erythematosus — role in the pathogenesis and clinical manifestations. *Lupus*. 2017;26(14):1550–5. dx.doi.org.10.1177/0961203317709347 Lim L. S. H., Pullenayegum E., Lim L., Gladman D., Feldman B., Silverman E. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1627–35. dx.doi.org.10.1002/acr.23199
15. Macedo A. C., Isaac L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. *Front Immunol*. 2016;7:55. dx.doi.org.10.3389/fimmu.2016.00055
16. Mindy S Lo. Insights Gained From the Study of Pediatric Systemic Lupus. Erythematosus *Front Immunol*. 2018;9:1278.
17. Nanthapaisal S., Omoyinmi E., Murphy C., Standing A., Eisenhut M., Eleftheriou D., et al. Early-onset juvenile SLE associated with a novel mutation in protein kinase C delta. *Pediatrics*. 2017;139(1): e20160781. dx.doi.org.10.1542/peds.2016-0781
18. Juptner M., Flachsbart F., Caliebe A., Lieb W., Schreiber S., Zeuner R., et al. Low copy numbers of complement C4 and homozygous deficiency of C4A may predispose to severe disease and earlier disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(4):600–9. dx.doi.org.10.1177/0961203317735187
19. Pereira K. M., Faria A. G., Liphau B. L., Jesus A. A., Silva C. A., Carneiro-Sampaio M., et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):869–73. dx.doi.org.10.1093/rheumatology/kev436
20. Picard C., Lega J. C., Ranchin B., Cochat P., Cabrera N., Fabien N., et al. Anti-C1q autoantibodies as markers of renal involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(9):1537–45. dx.doi.org.10.1007/s00467-017-3646-z
21. Trouw L. A., Pickering M. C., Blom A. M. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538–47. dx.doi.org.10.1038/nrrheum.2017.125
22. Rodero M. P., Tesser A., Bartok E., Rice G. I., Della Mina E., Depp M., et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*. 2017; 8(1):2176. dx.doi.org.10.1038/s41467-017-01932-3
23. Rodero M. P., Crow Y. J. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: the type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med* (2016) 213(12):2527–38. dx.doi.org.10.1084/ jem.20161596
24. Sisirak V., Sally B., D'Agati V., Martinez-Ortiz W., Ozcakar Z. B., David J., et al. Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity. *Cell*. 2016;166(1):88–101. dx.doi.org.10.1016/j.cell.2016.05.034

25. Speth F., Hinze C., Hafner R. Combination of ofatumumab and fresh frozen plasma in hypocomplementemic systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus*. 2018; dx.doi.org.10.1177/0961203318756289
26. Schmajuk G., Hoyer B. F., Aringer M., Johnson S. R., Dorner T., Daikh D. I. Identification of candidate items for revised classification criteria for systemic lupus erythematosus [abstract] *Arthritis Rheum*. 2015;67(Suppl 10).
27. Son M. B., Johnson V. M., Hersh A. O., Lo M. S., Costenbader K. H. Outcomes in hospitalized pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 2014;133(1): e106–13. dx.doi.org.10.1542/peds.2013–1640
28. Vaishali R. Moulton, Abel Suarez-Fueyo, Esra Meidan. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective *Trends Mol Med*. 2017 Jul; 23(7): 615–635. doi: 10.1016/j.molmed.2017.05.006
29. Wang Z., Wang Y., Zhu R., et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e794.
30. Weckerle C. E., Niewold T. B. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):42–9. dx.doi.org.10.1007/s12016–009–8192–4
31. Zhu J., Wu F, Huang X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):111–5.10. dx.doi.org.1007/s00296–011–2354–4
32. Yen E. Y., Singh R. R. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1251.
33. Yasutomo K., Horiuchi T., Kagami S., Tsukamoto H., Hashimura C., Urushihara M., et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2001;28(4):313–4. dx.doi.org.10.1038/91070
34. Jinyoung Choi, Sang Taek Kim, and Joe Craft. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus — An Update Current Opinion in Immunology. 2012;24,6:651–657.

СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА КЕРОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАКЦИНАЦІЯ) — НАДІЙНИЙ ЗАСЛІН ЕПІДЕМІЙ

Ю. Г. Антипкін, Л. В. Квашніна

«... вакцины более чем в миллион раз безопаснее
заболевания, которое они предотвращают»

Bartleff B. L., 2009

Інфекції є однією з основних причин порушення здоров'я дітей, а універсальна масова вакцинація — один із найбільш ефективних методів первинної профілактики інфекційної захворюваності, що зберігає тисячі життів. Сприйнятливість до інфекційного початку різна: при кору, вітряній віспі вона досягає 100%, при кашлюку — 70%, при дифтерії — 20% тощо. Доведено, що жодна вакцина не здатна забезпечити 100%-й захист від інфекційного захворювання, водночас передача збудників захворювань є набагато вищою серед невакцинованих людей.

Доказом ефективності вакцинопрофілактики є ерадикація натуральної віспи в 1980 р., декларування Європи як регіону, вільного від штаму дикого поліомієліту в 2002 р.

Профілактика інфекційних захворювань ґрунтується на трьох основних принципах:

- 1) запобігання контакту з джерелом інфекції;
- 2) переривання шляхів її поширення;
- 3) підвищення несприйнятливості дітей до інфекційних захворювань.

Максимальна імунологічна незахищеність відзначається до 1,5–2 років, з чим пов'язана підвищена сприйнятливість до інфекцій і смертність дітей цього віку. Отже, абсолютно закономірним є прагнення до створення специфічного поствакцинального імунітету саме у дітей перших двох років, тим більше, що негативні реакції на щеплення у цьому віці мінімальні.

Тільки масова вакцинація, яка охоплює не менше 95% населення, особливо дитячого віку, забезпечує надійний заслін розвитку епідемій і, перш за все, у дітей перших двох років життя. Відступ від цього правила є однією з головних причин розвитку епідемій. Так, наприклад, епідемії

дифтерії в 1994 р. передувало падіння вакцинованості до 57–67%, причому особливо різко виражене у дорослих. В цей момент ліквідувати епідемію вдалося тільки завдяки збільшенню вакцинованих до 95% дитячого населення. Однак спорадичні випадки цього захворювання, переважно у дорослих, зберігаються, тому неприпустимо знижувати рівень вакцинованості дітей.

Сьогодні існують вакцини від 40 інфекцій. Найбільша кількість інфекцій, від яких щеплення є обов'язковим, — у США, де вакцинують проти 16 інфекцій (табл. 1). До Національного календаря обов'язкових профілактичних щеплень входить 10 інфекцій (табл. 2).

Таблиця 1

**Інфекції, проти яких у країнах світу проводиться вакцинація
відповідно до національних календарів щеплень**

США	Франція	Італія	Австрія	Латвія	Німеччина	Велика Британія
дифтерія правець кашлюк поліомієліт вітряна віспа гепатит В гепатит А кір паротит краснуха НіВ-інфекція пневмококова інфекція папіломавірус грип менінгококова інфекція ротавірусна інфекція	дифтерія правець кашлюк поліомієліт туберкульоз гепатит В кір паротит краснуха НіВ-інфекція пневмококова інфекція папіломавірус	дифтерія правець кашлюк поліомієліт гепатит В кір паротит краснуха НіВ-інфекція пневмококова інфекція вітряна віспа менінгококова інфекція	дифтерія правець кашлюк поліомієліт гепатит В кір паротит краснуха НіВ-інфекція пневмококова інфекція вітряна віспа папіломавірус ротавірусна інфекція	дифтерія правець кашлюк поліомієліт туберкульоз гепатит В кір паротит краснуха НіВ-інфекція НіВ-інфекція вітряна віспа	дифтерія правець кашлюк поліомієліт гепатит В кір паротит краснуха НіВ-інфекція пневмококова інфекція менінгококова інфекція вітряна віспа папіломавірус	дифтерія правець кашлюк поліомієліт туберкульоз кір паротит краснуха НіВ-інфекція пневмококова інфекція менінгококова інфекція
Захист від 16 інфекцій	Захист від 12 інфекцій	Захист від 12 інфекцій	Захист від 13 інфекцій	Захист від 11 інфекцій	Захист від 13 інфекцій	Захист від 11 інфекцій

Відповідно до статті 27 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» та статей 1, 12 і 13 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» затверджено відповідно до Наказу МОЗ України № 947 від 18.05.2018 р. Національний календар обов'язкових профілактичних щеплень (табл. 2), а 25.10.2019 р. було

затверджено Наказ МОЗ України № 2164 «Про введення в дію Рішення оперативного штабу МОЗ України реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації».

Таблиця 2

Календар профілактичних щеплень в Україні. Щеплення за віком

Вік	Вакцини					
1 день		Гепатиту В ²				
3–5 днів	Туберкульозу ¹					
2 місяці		Гепатиту В ²	Дифтерії, кашлюка, правця ³	Полімієліту ⁴	Гемофільної інфекції ⁵	
4 місяці			Дифтерії, кашлюка, правця ³	Полімієліту ⁴	Гемофільної інфекції ⁵	
6 місяців		Гепатиту В ²	Дифтерії, кашлюка, правця ³	Полімієліту ⁴		
12 місяців					Гемофільної інфекції ⁵	Кору, паротиту, краснухи ⁶
18 місяців			Дифтерії, кашлюка, правця ³	Полімієліту ⁴		
6 років			Дифтерії, кашлюка, правця ³	Полімієліту ⁴		Кору, паротиту, краснухи ⁶
14 років				Полімієліту ⁴		
16 років			Дифтерії, правця ³			
26 років			Дифтерії, правця ³ (надалі кожні 10 років)			

¹ Щепленню для профілактики туберкульозу підлягають усі новонароджені діти, які не мають до цього протипоказань. Вакцинація проводиться на 3–5 добу життя дитини (не раніше сорок восьмої години після народження) вакциною для профілактики туберкульозу (далі — БЦЖ). Недоношених дітей щеплять після досягнення дитиною маси тіла 2500 г. Щеплення для профілактики туберкульозу не проводять в один день з іншими щепленнями. Діти, які не були щеплені в пологовому стаціонарі, підлягають обов'язковій вакцинації в закладах охорони здоров'я. Дітям, яким не виповнилося два місяці, щеплення проти туберкульозу проводяться без попередньої проби Манту. Після двомісячного віку перед виконанням щеплення дитині слід провести пробу Манту. Щеплення проводиться при негативному результаті проби. Діти, щеплені БЦЖ, у яких не сформувався рубчик, проте є достовірне підтвердження проведення щеплення, не підлягають повторній вакцинації.

- ² Вакцинації для профілактики гепатиту В підлягають усі новонароджені. Для вакцинації дітей використовується вакцина за схемою: 0 (перша доба) — 2–6 місяців життя дитини. Якщо мати новонародженого HBsAg «-» (негативна), що документально підтверджено, вакцинацію дитини можна розпочати протягом перших місяців життя або одночасно зі щепленням проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту. У разі поєднання імунізації зі щепленням проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту рекомендуються схеми: 2–4–6–18 місяців життя або 2–4–9 місяців життя. Новонародженим з масою тіла <2000 г, що народилися від HBsAg «-» (негативних) матерів, вакцинація проводиться, коли дитина набере ваги 2000 г або досягне віку 1 місяць. Якщо новонароджена дитина у тяжкому стані, її імунізацію слід проводити після покращення стану перед випискою дитини з лікарні. Якщо мати новонародженого HBsAg «+» (позитивна), дитині роблять щеплення за схемою: 0 (перша доба) — 2–6 місяців життя дитини. Перша доза вакцини вводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси тіла. Разом з вакцинацією, але не пізніше першого тижня життя, в іншу ділянку тіла рекомендовано вводити специфічний імуноглобулін проти гепатиту В з розрахунку 40 МО/кг маси тіла та не менше 100 МО. Якщо маса новонародженої дитини <2000 г, вакцинація проводиться обов'язково, але введена доза вакцини не зараховується як доза первинної імунізації; після досягнення дитиною віку 1 місяця вакцинація має бути проведена серією із трьох введень вакцин 0–1–6 (0 — дата першого введення вакцини, мінімальний інтервал між першим та другим щепленнями — 1 місяць, між другим і третім щепленнями — 5 місяців). Якщо в матері новонародженої дитини невизначений HBsAg статус, щеплення дитини проводиться обов'язково в перші 12 годин життя з одночасним дослідженням статусу матері за HBsAg. У разі отримання позитивного результату в матері профілактика гепатиту В проводиться як у випадку щеплення дитини, народженої від HBsAg «+» (позитивної) матері. Не слід повторно розпочинати серію вакцинації, якщо було пропущено дозу вакцини, незалежно від того, скільки часу минуло. Необхідно ввести дози вакцини, яких не вистачає, за графіком з дотриманням мінімальних інтервалів (абзац третій глави 2 цього розділу).
- ³ Щеплення для профілактики дифтерії, правця та кашлюка проводяться за віком: у 2 місяці (перше щеплення), у 4 місяці (друге щеплення), у 6 місяців (третє щеплення) та у 18 місяців (четверте щеплення). Для вакцинації дітей проти кашлюка на першому році життя можуть використовуватися вакцини як з ацелюлярним (далі — АаКДП), так і з цілноклітинним (далі — АКДП) кашлюковим компонентом. Перенесений кашлюк в анамнезі не є протипоказанням до вакцинації проти цієї хвороби. Щеплення проти кашлюка проводиться дітям до 6 років 11 місяців 29 днів. Ревакцинацію проти дифтерії та правця у 6 років проводять анатоксином дифтерійно-правцевим (далі — АДП), наступну у 16 років — анатоксином дифтерійно-правцевим зі зменшеним вмістом антигену (далі — АДП-М). Першу планову ревакцинацію дорослих за віком та епідепоказаннями, які раніше були щеплені, проводять АДП-М у віці 26 років з подальшою плановою ревакцинацією АДП-М з мінімальним інтервалом 10 років від попереднього щеплення АДП-М. Особливості вакцинації дітей проти кашлюка, дифтерії та правця, які не отримали щеплення за віком, наведено в главі 2 цього розділу. Екстрена профілактика правця не впливає на проведення планової імунізації.
- ⁴ Вакцинація дітей для профілактики поліомієліту проводиться за віком 2 місяці, 4 місяці, 6 місяців, 18 місяців, 6 років та 14 років. Інактивована вакцина для профілактики поліомієліту (далі — ІПВ) застосовується для перших двох щеплень, а у разі протипоказань до введення оральної поліомієлітної вакцини (далі — ОПВ) — для всіх наступних щеплень за цим Календарем. Вакцина ОПВ застосовується для 3–6-го щеплень (щеплення за віком — 6 місяців, 18 місяців, 6 років та 14 років) за відсутності протипоказань до ОПВ. Вакцина ІПВ може бути застосована для 3–6-го щеплень як окремо, так і в складі комбінованих вакцин. Дітям, які перебувають у сімейному оточенні, дитячих закладах закритого типу з ВІЛ-інфікованими або з особами, яким протипоказано введення ОПВ, щеплення проводиться виключно ІПВ-вакциною. Особливості вакцинації дітей проти поліомієліту, що не отримали щеплення за віком, наведено в главі 2 цього розділу.
- ⁵ Вакцинація дітей для профілактики інфекції, спричиненої паличкою *Haemophilus influenzae* типу b (далі — Hib-інфекція), може проводитись моновакцинами та комбінованими вакцинами, що містять Hib-компонент. Щеплення для профілактики Hib-інфекції слід проводити за схемою 2–4–12 місяців. Вакцинація проводиться дітям до 4 років 11 місяців 29 днів. У старшому віці вакцинація проти Hib-інфекції проводиться лише особам з групи ризику відповідно до глави 4 цього розділу. Особливості вакцинації для профілактики Hib-інфекції у дітей, що не отримали щеплення за віком, наведено в главі 2 цього розділу.
- ⁶ Вакцинація дітей для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи проводиться у віці 12 місяців. Друге щеплення — у віці 6 років. Перенесене захворювання на кір, епідемічний паротит чи краснуху не є протипоказанням до щеплення.

При епідемічному неблагополуччі можлива додаткова і першочергова вакцинація дітей проти інших інфекцій (гепатит А, грип, менінгіт, кліщовий енцефаліт, черевний тиф, холера, сибірська виразка та ін.).

За наявності повного чи неповного набору антигенів вакцини поділяють на корпускулярні і компонентні, а за здатністю створювати несприятливість до одного чи декількох збудників — на моно- та асоційовані.

Живі вакцини — це препарати з атенуйованих (послаблених) чи генетично змінених патогенних мікроорганізмів, а також споріднених мікробів, здатних індукувати нечутливість до патогенного виду. Якщо як вакцинні штами використовують мікроорганізми, що перебувають у близькій спорідненості зі збудниками інфекційних хвороб, то отримані вакцини називають *дивергентними*. Антигени таких мікроорганізмів індукують імунну відповідь, перехресно спрямовану на антигени патогенного мікроорганізму. Найвідомішою живою вакциною є БЦЖ (*Bacillus Calmette — Guerin*) для профілактики туберкульозу (з мікобактерій бичачого типу). Оскільки всі живі вакцини містять мікробні тіла, то їх відносять до групи *корпускулярних* вакцинних препаратів. Основною перевагою живих вакцин є повністю збережений набір антигенів збудника, що забезпечує розвиток тривалої нечутливості навіть після одноразової імунізації. Живі вакцини мають недоліки, найхарактерніший з яких — ризик розвитку маніфестної інфекції внаслідок зниження атенуації вакцинного штаму.

Послаблені (атенуйовані) вакцини виготовляють із застосуванням мікроорганізмів зі зниженою патогенністю або окремих антигенів, отриманих біосинтетичним чи хімічним шляхом. Вакцини, що містять вбиті мікроорганізми або мікроорганізми зі значно послабленою вірулентністю та їхні структурні компоненти, також відносять до групи корпускулярних вакцинних препаратів. Неживі вакцини зазвичай проявляють меншу (порівняно з живими вакцинами) імуногенність, що потребує багаторазової імунізації. Для виготовлення таких вакцин вірулентні мікроорганізми піддають дії термічних або хімічних агентів (наприклад, формаліну чи ацетону). Подібні вакцини містять повний набір антигенів (наприклад, протичумна вакцина).

Компонентні (субодиничні) вакцини складаються з окремих (головних чи мажорних) антигенних компонентів, здатних забезпечити розвиток нечутливості до мікроорганізму. Як антигени для таких вакцин застосовують імуногенні компоненти збудника, для виділення яких використовують різні фізико-хімічні методи, тому препарати, одержані з них, відомі також як хімічні вакцини. Розроблені субодиничні вакцини проти пневмококів (на основі полісахаридів капсул), черевного тифу (О-, Н- та

\i-антигени), сибірки (полісахариди та поліпептиди капсул). Для надання високої імуногенності компонентні вакцини нерідко поєднують з ад'ювантами (наприклад, сорбують на алюмінію гідроксиді).

Генно-інженерні вакцини містять антигени збудників, отримані з використанням методів генної інженерії (тільки високоімуногенні компоненти, які сприяють формуванню захисного імунітету). Можливо кілька варіантів створення генно-інженерних вакцин:

- внесення генів вірулентності в авірулентні чи слабковірулентні мікроорганізми;
- внесення генів вірулентності в неспоріднені мікроорганізми з подальшим виділенням антигенів та їх використанням як імуногенів;
- штучне видалення генів вірулентності і використання модифікованих організмів у вигляді корпускулярних вакцин. Одним із прикладів є введення генів збудника туберкульозу у вакцинний штам БЦЖ, що надає йому більшої активності як дивергентній вакцині.

Такі препарати відомі також як *векторні вакцини* [9].

Молекулярні вакцини (анатоксини). У подібних препаратах антигеном служать молекули метаболітів патогенних мікроорганізмів, а саме — інактивовані бактеріальні екзотоксини (анатоксини). Анатоксини використовують для активної імунопрофілактики токсинемічних інфекцій (дифтерія, правець, ботулізм, газова гангрена, стафілококові інфекції). Мета їх застосування — індукція імунних реакцій, спрямованих на нейтралізацію токсинів нейтралізуючими антитілами (антитоксинами), які синтезуються унаслідок імунізації. Анатоксини випускають у формі моно- (дифтерійний, правцевий, стафілококовий) та асоційованих (дифтерійно-правцевий, ботулінічний анатоксини) препаратів.

У деяких випадках для імунізації застосовують *кон'югативні вакцини* — комплекси бактеріальних полісахаридів і токсинів.

У таких вакцинах підсилено імуногенність окремих компонентів, особливо полісахаридної фракції (наприклад, поєднання антигенів *Haemophilus influenzae* та дифтерійного анатоксину). У цій ситуації останній відіграє роль носія, а у відповідь на введення антигенів полісахаридів формується пул тривало циркулюючих клітин пам'яті.

Моно- та асоційовані вакцини. У більшості випадків вакцини та анатоксини застосовують для створення нечутливості до одного збудника (так звані моновалентні препарати). Шляхом одномоментної імунізації можливе досягнення і множинної нечутливості. Для цього створюють асоційовані (полівалентні) препарати, поєднуючи антигени декількох мікроорганізмів. Для виготовлення

асоційованих вакцин зазвичай використовують убиті мікроорганізми чи їхні компоненти. Їх застосування визначають епідеміологічне обґрунтування (проти дитячих чи ранових інфекцій), імунна сумісність та технологічна можливість комбінування декількох антигенів. Найвідомішими асоційованими препаратами є адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АКДП).

Сучасні тенденції у виконанні Державної програми з імунізації полягають у використанні багатокомпонентних комбінованих вакцин у практиці лікаря-педіатра та лікаря загальної практики — сімейної медицини.

Відповідно до термінології ВООЗ (1991 р.), всі захворювання, які зареєстровані у щепленого протягом післявакцинального періоду, рекомендовано називати несприятливими подіями після імунізації. До них належить ускладнений перебіг післявакцинального періоду, який тільки за часом пов'язаний з уведенням вакцини, та післявакцинальні реакції/ускладнення, які обумовлені властивостями самої вакцини або особливостями її введення.

Патологічні реакції організму, які виникають після вакцинації, не слід відносити до післявакцинальних реакцій/ускладнень доти, доки не буде встановлено можливий причинно-наслідковий зв'язок з щепленням. При виникненні несприятливої події у післявакцинальному періоді передусім необхідно виключити патологічні процеси, які не пов'язані зі щепленням. Батьки перші спостерігають за розладами здоров'я у щепленого, але лише лікар встановлює причину їх розвитку та оцінює роль введеної вакцини. Це має велике значення щодо визначення діагнозу та своєчасного призначення лікування.

Відомо, що переважна кількість щеплень припадає на перший рік життя, і дитина весь час знаходиться у післявакцинальному періоді. Саме в цей період найчастіше спостерігаються гострі інфекційні та неінфекційні захворювання. Їх розвиток може спостерігатися у різний період після щеплення — як у період розпаду вакцинального процесу, так і до або після нього. У такому випадку кожне захворювання у післявакцинальному періоді може бути розцінено як побічна дія на введення вакцини. Однак спочатку необхідно думати про інші види патології, при виключенні яких можна ставити питання про зв'язок симптомів із щепленням. Особливо важливо виключити менінгіт, пневмонію, екстрену хірургічну патологію, бо затримка їх лікування небезпечна для життя. При вирішенні цього питання важливо враховувати час розвитку хвороби. Якщо при застосуванні вбитих вакцин клінічні ознаки з'явилися через 3 доби або пізніше після щеплення, то, як правило, вони не належать до післявакцинальної реакції/ускладнення. Поява патологічних симптомів протягом перших 72 годин після щеплення або в день вакцинації може бути пов'язана з щепленням, але не виключає захворювань, які за часом збігаються з першими днями післявакцинального періоду. При введенні живих вакцин підвищення темпе-

ратури тіла або інші ознаки захворювання до 4–5 доби після щеплення (строк інкубації вакцинного вірусу) і після 14 доби (завершення вакцинального процесу), як правило, не має причинно-наслідкового зв'язку з щепленням.

Внутрішньом'язове введення вакцин дає найменшу місцеву реакцію (АКДС, вакцина проти гепатиту В). До віку 18 місяців використовується передньолатеральна частина стегна (в сідничну ділянку, де є скупчення жирової клітковини ін'єкція небажана, оскільки може призвести до пошкодження судин, сідничного нерва), у більш старших дітей — верхня частина плеча (дельтоподібний м'яз).

Підшкірне введення зазвичай здійснюється в підлопаточну область (живі вакцини — корова, краснушна, паротитна і ін.).

Вакцина БЦЖ вводиться строго під шкіру в область зовнішньої поверхні плеча, ОПВ застосовується перорально.

Ступінь накопичення захисних антитіл після введення вакцини у різних дітей різна: від максимального титру (1:640–1:280) до мінімального (1:80–1:40), а титр 1:20 свідчить про їх відсутність (серонегативний варіант).

Щеплення проводяться медичним персоналом в установі, що має ліцензію на цей вид діяльності. Вакцинацію краще виконувати натщесерце в ранкові години в положенні лежачи або сидячи, і протягом 30 хв повинно бути забезпечено постійне спостереження.

Лікувальні заходи при виражених несприятливих подіях після імунізації неспецифічні. При температурі 38,5–39 °С доцільно призначення жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен), при шкірних алергічних проявах — антигістамінні препарати, рясне пиття.

Слід ще раз звернути увагу, що значна частина дітей при появі «поствакцинальних реакцій» насправді мають порушення, викликані інтеркурентними захворюваннями і найчастіше — респіраторно-вірусними. На 2 місці в цій структурі визначаються кишкові інфекції. Рідше діагностуються такі бактеріальні інфекції, як пневмонія, менінгіт, інфекція сечовивідних шляхів і ін.

В цих умовах дуже важлива своєчасна діагностика саме цих захворювань, так як помилкове трактування становить неабияку небезпеку. Діагноз «Поствакцинальна реакція» або «ускладнення» налаштовує лікаря на вичікувальну тактику, знижуючи цим самим його діагностичну і терапевтичну активність, що робить серйозним прогноз інтеркурентних захворювань.

Аналіз післявакцинальних ускладнень за останні 20 років дозволив виділити найбільш значущі ускладнення: набряк Квінке та анафілактичний шок.

Набряк Квінке, як правило, виникає у дітей, в яких ці симптоми (навіть і недостатньо виражені) спостерігалися і при попередніх вакцинаціях. Однак

вони належним чином не оцінювалися і не супроводжувалися призначенням жарознижуючих і антигістамінних засобів при наступних уведеннях вакцини.

Анафілактичний шок виникає частіше після повторного введення вакцини. Він є найбільш небезпечним, хоча і виключно рідко зустрічається як ускладнення, яке розвивається через кілька хвилин після щеплення, рідше — через 3–4 години. У грудних дітей еквівалентом анафілактичного шоку може служити колаптоїдний стан, що проявляється різкою блідістю, адинамією, падінням артеріального тиску, холодним потом, а іноді втратою свідомості. Подібні ускладнення зустрічаються з частотою 1:250–500 тис. доз вакцинації.

В окремих випадках після введення АКДС виникає пронизливий крик протягом 1–3 годин після щеплення, що раніше пов'язували з порушеннями ліквородинаміки. Нині превалює думка, що це результат больової реакції на укол.

Афебрильні судоми протікають з втратою свідомості, іноді у вигляді «кивків», зупинки погляду. Ця реакція нерідко позначається як енцефалічна, вона спостерігається з частотою 1 на 30–40 тис. вакцинацій. Але у більшості дітей такі випадки можуть бути першою маніфестацією епілепсії.

Енцефаліт в післявакцинальному періоді спостерігається також надзвичайно рідко (1:250–500 тис. доз вакцини). Він протікає з судомами, тривалою втратою свідомості, гіпертермією, блювотою, гіперкінезами, розвитком автоматизмів, парезів, інших вогнищевих симптомів з залишковими явищами. Однак нині зв'язок енцефаліту з введенням кашлюкового компонента АКДС ставиться під сумнів. Зазвичай при цих симптомах йдеться про захворювання центральної нервової системи (інфекційний менінгоенцефаліт, спадкова лейкоцистоз тощо), початкові прояви яких збігаються у часі з вакцинацією.

Можливість енцефаліту при введенні ЖКВ мінімальна (0,1 на 100 тис.), тоді як при розвитку кору вона зростає тисячократно (100–400 на 100 тис.), що особливо ймовірно у нещеплених дітей старшого віку і дорослих.

При діагностиці післявакцинальних ускладнень слід враховувати їх специфіку і, як вже зазначалося вище, термін появи. Так, розвиток артралгії, артрити можливі тільки при введенні краснушкової вакцини; менінгеальні симптоми — паротитної і менінгококової, а енцефалопатії — на введення АКДП та ЖКВ.

Так, істинні післявакцинальні ускладнення становлять лише незначну частину дітей, госпіталізованих з цим підозрою. Останнє має особливе значення у випадках смерті в післявакцинальному періоді. Виявилося, що 80% цих випадків не пов'язані з щепленням, а обумовлені різними захворюваннями, перш за все на пневмонією, менінгітом, кишковою інфекцією.

Приблизно половина з загиблих від інтеркурентних захворювань могла бути врятована при своєчасній діагностиці і терапії цих захворювань.

Окремо хотілось би зупинитись на проблемах захворюваності на кір та рівні профілактичного щеплення проти цієї інфекції в Україні. Починаючи з 2017 р. невинно почав зростати рівень захворюваності на кір на тлі вкрай низького охопту населення щепленням проти цієї інфекції. За даними «Центру громадського здоров'я МОЗ України» 2017 р. було зареєстровано 4500 хворих на кір (з них 5 померло), а вже в 2018 р. рівень захворюваності зріс майже в 10 разів, а у січні 2019 р. досягнув піку. При цьому специфічного лікування кору не існує. Попередити це захворювання можливо лише тільки вакцинацією.

В Україні спалахи кору відзначаються кожні 5–6 років: 2001, 2005–2006, 2011–2012 рр. Теперішня ситуація стала результатом негативних подій, що відбувались в Україні у 2008–2012 рр. Після спалаху 2005–2006 рр. в країні було проведено дослідження для виявлення більш вразливих вікових груп, які не мають захисту від кору. Щонайбільше низький рівень імунного захисту від цього захворювання відзначався у віковій групі людей 16–29 років. Слід зазначити, що на доросле населення, яке не було вакциновано у 2008 р. проти кору, припадає майже 50% випадків зареєстрованих захворювань.

Як відомо, для ефективного захисту від кору, необхідно зробити два щеплення. Але в Україні, на жаль, є великою кількістю населення, яким було проведено тільки одне щеплення.

Ще в 1954 році в науковому журналі «American Journal of Medical Science» було написано, що «кір так само неминучий, як смерть та пологи». Проте пройшло вже 60 років, і на територіях північної та південної Америки, більшої частини Європи кір став контрольованою інфекцією.

На думку директора Європейського регіонального бюро ВООЗ (Zsuzsanna Jakab) «з огляду на стабільні тенденції на шляху до елімінації кору, що спостерігаються в останні роки, зростання числа випадків кору в Європі викликає особливе занепокоєння. З сучасними можливостями для поїздки жодна людина і жодна країна не можуть відчувати себе захищеними від вірусу кору ані в Європі, ані в інших частинах світу. Спалахи триватимуть до тих пір, поки кожна країна не забезпечить такий рівень імунізації, який дозволить повністю захистити населення».

І нарешті якісне проведення імунопрофілактики і інфекційних хвороб залежить від багатьох факторів і, безперечно, першим і найголовнішим є державний контроль у галузі надання медичних послуг населенню. Необхідно також щорічно проводити підвищення рівня навичок медпрацівни-

ків, які безпосередньо проводять вакцинацію. Причому велике значення мають не тільки професійні знання та навички їх застосування, а й вміння працювати в сфері психологічної підготовки пацієнтів та їх родин до проведення щеплень. Обізнаність населення у питаннях вакцинації є важливим кроком в успішній боротьбі проти керованих інфекційних захворювань.

Список використаних джерел

1. Bartleff BL., Tying SK. Dermatologic therapy. 2009;22:97–103.
2. Гавриленко Т. Защищая право ребенка быть здоровым. З турботою про дитину. 2008;2:8–11.
3. МОЗ України, Наказ від 18.05.2018 № 947 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні».
4. МОЗ України Наказ від 25.10.2019 № 2164 «Про введення в дію Рішення оперативного штабу МОЗ України реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації».
5. URL: <https://www.apteka.ua/article/519841>
6. URL: <https://daily.rbc.ua/rus/show/uko/-immuniteta-minzdrav-nameren-borotsya-1548872321.html>
7. Таточенко В. К., Ясинский А. А. Мифы о вакцинации как причина серьезных заболеваний. Вакцинация. 2007;4–6(51):4–9.
8. Заславська Т. О., Дмитрук В. І. Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. Антивакцинальний рух як фактор перешкоди в проведенні імунізації населення. Новости медицины и фармации. 2017;16(635).
9. WHO in Europe (2005) Vaccine-preventable disease and immunization. URL: www.who.dk/vaccine.
10. Ten great public health achievements: United states. 1900–1999. MMR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1999;48:241–243.
11. Платов С. М., Заглада О. О., Мендрик О. А. Роль комбінованих вакцин у забезпеченні дотримання календаря профілактичних щеплень в Україні. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;2(41):11–15.
12. Філоненко Г. В. Імунопрофілактика. Therapia. 2011;12(64):39–41.
13. Устінов О., Чудутова Д. Вакцинація за віком, стан колективного імунітету та антивакцинальні кампанії: сучасна ситуація в Україні. Укр. мед. часопис. 2010;5:79.
14. Васильєва В. А. Неприятливі прояви після імунізації та їх критерії. Современная педиатрия. 2010;3(31):164–165.
15. Лакоткина Е. А., Харит С. М., Черняева Т. В., Брусов Н. К. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика): пособ. для практич. врача. М., 2004. С. 24.
16. Дополнительная информация по безопасности вакцин. — Ч. 2: Фоновые урны неблагоприятных реакций на вакцины. Женева, 2001. С. 63.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ НЕВРОЛОГА

Л. Г. Кирилова

Сучасне суспільство стикається з багатьма задачами, на вирішення яких витрачаються десятиріччя. Одним із таких викликів є розуміння проявів, рання діагностика та лікування розладів аутистичного спектру (РАС) у дітей.

Визначення

Аутизм (грец. *autos* — «сам»; аутизм — «занурення у себе») — розлад розвитку нервової системи, що характеризується порушенням соціальної взаємодії, вербальної і невербальної комунікації і повторюваною поведінкою, існують складнощі у взаємодії із зовнішнім світом, виникають порушення у соціалізації.

Історична довідка

Лео Каннер (Leo Kanner) — австрійський та американський психіатр, один із засновників сучасної дитячої психіатрії. Каннер уперше описав аутизм як окремий діагноз на прикладі дев'яти дітей, яких він спостерігав у своїй практиці в США. Його стаття 1943 р. «Аутистичні порушення афективного контакту» стала відправною точкою досліджень аутизму в світі.



У 1944 р., після того як Каннер опублікував свою працю, австрійський терапевт Ганс Аспергер опублікував дисертацію, присвячену «аутистичній психопатії» у дітей.

Визначення Каннера і Аспергера схожі, що особливо дивно, якщо згадати, що жоден із них не знав про новаторську роботу іншого: для опису пацієнтів обох дослідників і термін «аутистичний» сам по собі є незвичним збігом, що й відображає їхню спільну переконаність у тому, що соціальні проблеми дітей є найважливішою характерною ознакою цього порушення. І Каннер, і Аспергер вважали, що при аутизмі соціаль-

ний дефект є вродженим (згідно з Каннером), чи конституційним (згідно з Аспергером) і зберігається протягом усього життя. Крім того, і Каннер, і Аспергер відзначали труднощі із зоровим контактом, стереотипні слова і рухи, а також супротив змінам. Обидва автори повідомляють про специфічні інтереси пацієнтів-аутистів, нерідко такі, що торкаються незвичних або спеціальних тем чи предметів.

Епідеміологія

Більшість епідеміологічних досліджень констатують невинне зростання поширеності РАС, навіть було введено термін «епідемія РАС». Зокрема, порівнюючи результати мультицентрових досліджень, проведених у США під керівництвом Baio J. et al. та Christensen DL. et al. (2018), виявилось зростання з 2012 по 2014 рр. поширеності РАС серед дітей до 8 років на 1,5%, а саме з 14,5 на 1000 дітей (1 на 69 дітей) до 16,8 на 1000 дітей (1 на 58 дітей). Оцінюючи результати цих досліджень, виникає дві думки, одна з яких — це покращення діагностики через уведення критеріїв DSM-5; інша — це істинне зростання кількості дітей, які хворіють РАС.

В Україні поширеність РАС достовірно невідома, оскільки сьогодні епідеміологічні дослідження у межах нашої країни не проводилися. Проте, як засвідчують останні публікації, поширеність також зростає і в більшості випадків у результаті покращення діагностики. Згідно з офіційними статистичними даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, за п'ять років — від 2009 по 2013 рр. — захворюваність на РАС зросла на 194%: від 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення. Така ситуація пов'язана з тим, що у дітей до 2006 р. встановлювали такі діагнози, як «розумова відсталість» або «затримка мовного розвитку», а після уведення уніфікованого протоколу — «дитячий аутизм» — у деяких випадках без проведення ретельної диференційної діагностики. З позиції дитячого невролога загальноживаний термін «дитячий аутизм» вважається неприйнятним, оскільки підкреслює психіатричну природу розладу і не охоплює етіопатогенетичних факторів.

Введення терміну «розлади аутистичного спектру» відображає позицію неврологів щодо РАС як групи розладів зі спільними клінічними проявами, але різноманітною етіологією. Як відомо, причиною РАС можуть бути такі генетичні захворювання, як синдром Ретта, туберозний склероз або синдром Х-ламкої хромосоми. Це лише деякі з відомих сьогодні генетичних причин РАС, тобто в таких випадках йдеться про РАС як симптомокомплекс проявів певного генетичного захворювання. Отже, лікування РАС повинно бути спрямовано не на боротьбу з симптомами за

допомогою так званих поведінкових чи психокорекційних методик, а на лікування основного захворювання

Етіопатогенез

Можливо, найближчим часом ми зможемо знайти відповідь на питання етіології та патогенезу розладів аутистичного спектру. Останні перспективні дослідження показали наявність копій генів або одиничних генних мутацій, що призводять до розладів аутистичного спектру.

У багатьох випадках РАС виникають у дітей із епілептичними нападами або епілептиформними змінами на ЕЕГ. Патофізіологічні зміни, які зумовлюють поєднання РАС та епілепсії у дітей, недостатньо зрозумілі. Сьогодні обидва розлади вважають наслідком порушеного функціонування великомасштабних нейронних мереж та ушкодженням корково-підкіркових зв'язків. Основою порушеного розвитку ЦНС є пренатальне порушення диференціювання нейронів, формування дендритних розгалужень і синаптичних зв'язків, тобто дезінтегративні процеси. Іншими патофізіологічними механізмами вважаються порушення мініколонок кори та локальну розрідженість ГАМК-ергічних інтернейронів, ушкодження білої речовини провідних шляхів, а також порушення розвитку кори півкуль, клітинної організації, кортикальні дисплазії та гетеротопії.

Закордонні дослідники у 2014 р. запропонували так звану «модель тригер-порог-ціль» (The Trigger-Threshold-Target model), яка пояснює механізм ушкодження синаптичної пластичності у дітей із РАС. Згідно з цією моделлю генетичні мутації виступають «спусковим гачком», який викликає порушення організації головного мозку в осіб з низьким порогом синаптичної пластичності, в основному у ділянках мозку, чутливих до змін структури кори. Ці зміни є субстратом порушень когнітивних і соціальних функцій, характерних для РАС. Отже, гетерогенність проявів РАС пояснюється індивідуальними особливостями синаптичної пластичності у окремих пацієнтів.

Нині у світовій науковій думці домінуючою є біологічна концепція розвитку РАС. Накопичено значну кількість фактів, які підтверджують наявність порушень розвитку нервової системи при цій патології. Основою порушеного розвитку центральної нервової системи (ЦНС) є пренатальне порушення диференціювання нейронів, формування дендритних розгалужень і синаптичних зв'язків, тобто дезінтегративні процеси. Серед причин, що порушують дозрівання мозку, провідне місце належить структурним змінам унаслідок патологічного перебігу пре- і перинатального періоду (гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС, вроджені вади розвитку головного мозку).

На думку відомого фахівця в галузі аутизму та епілепсії Tuchman (2006), в основі проявів аутизму лежать дисфункції нейрохімічних систем ЦНС, що може пояснювати більш частий розвиток епілептичних нападів у пацієнтів з РАС.

H. Doose et al. виділяють генетичну схильність як основу порушень розвитку мозку. На підтвердження своєї теорії генетичного походження цієї патології дослідники вказують на факт відсутності морфологічних змін у головному мозку за даними нейровізуалізації у більшості випадків хворих на РАС дітей.

Патологічні зміни в мозку, що призводять до розвитку РАС і епілепсії, характерні для генетичних захворювань, таких як туберозний склероз, синдроми Х-ламкої хромосоми і Ретта, а також при *de novo* рідкісних варіаціях числа копій генів (copy number variants (CNVs)), наприклад, мутаціях нейролігіна/нейрексіна або мутація SHANK3, а також «інтернейропатіях», викликаних мутаціями гена ARX (Aristaless related homeobox) або нейропіліна 2 (NRP2) та інших мутаціях.

Варіація числа копій генів (CNV) — вид генетичного поліморфізму, до якого відносять відмінності індивідуальних геномів за кількістю копій хромосомних сегментів розміром від 1 тисячі до кількох мільйонів пар основ. Уперше відомості про новий тип варіацій у геномі людини — CNVs або SNV (single nucleotide variants) — опубліковані R. Redon і співавт. у 2006 р. у журналі Nature. Сьогодні відомо, що CNV виявляються приблизно у 10% пацієнтів із РАС, особливо зі зниженим інтелектом. Роль CNV в етіології РАС була встановлена в 2007–2008 рр. у рамках великого дослідження Autism Genome Project, в процесі якого були проаналізовані геноми 2611 сімей пацієнтів із РАС.

Однією з таких CNV, що призводять до розвитку РАС і епілепсії, є 2p16 — делеція у гені 2-ї хромосоми, який кодує білок нейрексін (NRXN1). NRXN1 взаємодіє із нейролігіном — білком клітинної адгезії, що забезпечує комунікацію нейронів. Взаємодія нейрексіна і нейролігіна дозволяє формувати нейрональні шляхи в головному мозку. Крім того, комплекс нейрексін–нейролігін важливий для функціонування глутаматних синапсів, аномальна робота яких розглядається як одна з причин розвитку РАС. До подібних змін в ЦНС також призводить делеція 22q13.3, при якій відсутній ген, що кодує пролінозбагачений синапс-асоційований протеїн (SHANK3), який грає важливу роль у розгалуженні дендритів і формуванні синапсів.

Аналіз показників частоти поєднання (коморбідності) РАС і епілепсії дозволив створити гіпотезу спільності патофізіологічних меха-

нізмів цих патологічних станів. Дослідники в галузі нейрофізіології висловили припущення, що генез РАС і епілепсії може бути пояснений з точки зору порушень синаптичної пластичності, які призводить до дисбалансу збудження і гальмування у мозку, який розвивається.

Синаптична пластичність — це можливість зміни сили синапсу (величини зміни трансмембранного потенціалу) у відповідь на зміну його активності. Це унікальна властивість мозку ссавців лежить в основі розвитку складних форм поведінки, заснованих на засвоєному досвіді, мислення, пам'яті, емоцій. Крім того, синаптична пластичність грає важливу роль у ранньому розвитку нервової системи.

На думку А. Citri, «... незалежно від і в доповнення до генетично зумовлених порушень синаптичної пластичності в мозку, який розвивається, можуть виникати зміни, зумовлені епілептогенезом, які можуть призводити до порушень синаптичної пластичності і сприяти розвитку РАС». Епілептогенез і епілептичні напади, що відбуваються в мозку, порушують нормальний перебіг процесів його розвитку, включаючи синаптичний прунінг, витончення дендритів і аксонів та дозрівання рецепторів іонних каналів.

Одним із негативних ефектів впливу епілептогенезу на мозок є порушення роботи нейротрансмітерних систем. Пригнічення ГАМК-ергічних синапсів призводить до порушення контролю ГАМК над іонно-електролітною рівновагою з послідовним формуванням стійкого синаптичного потенціалу деполяризації. Формування стійкої деполяризації призводить до наростання процесу збудження нейронів.

ГАМК-ергічна інгібуюча система є принципово важливою для функціонування мозку. Важливість і роль ГАМК для нормального функціонування мозку вивчені при деяких патологічних станах, що спричиняються порушенням її метаболізму або порушенням функціонування ГАМК-рецепторів. У разі епілептичних нападів ГАМК-ергічна регуляція порогу судомної готовності знаходиться у тісній взаємодії з іншими медіаторними системами і здійснюється на пресинаптичному рівні. При цьому змінюється функція ГАМК-ергічних пресинаптичних рецепторів, які регулюють синтез і вивільнення ГАМК. Незбалансованість збудливих і гальмівних процесів упродовж тривалого часу супроводжується надмірними енерговитратами, що потребують компенсаторного використання різних альтернативних ланок енергетичного метаболізму для забезпечення функціонування нейронів, у тому числі «епілептогенної» спрямованості.

Деякі дослідники при вивченні цієї проблеми описували низький рівень ГАМК у тромбоцитах дітей, які страждають аутизмом. Інші дослідження навпаки показали підвищений рівень ГАМК у плазмі і сечі дітей з РАС. Borgatti та ін. повідомили про відсутність істотних відмінностей рівня ГАМК у плазмі дітей з РАС у віці 4–14 років і групи здорових дітей (контрольна група). Навпроти, інші дослідження показали підвищений рівень ГАМК у плазмі дітей з РАС.

Окрім дисбалансу ГАМК, негативним ефектом епілептогенезу на мозок є порушення роботи нейротрансмітерних систем. Зокрема, під впливом епілептичних нападів відбувається зміна дії ГАМК на CA1 нейрони гіпокампу деполяризуючої (інгібуючої) на гіперполяризуючу (збуджуючу).

Деполяризуюча дія ГАМК є критично важливою для багатьох нормальних процесів розвитку, включаючи проліферацію нейронів, міграцію, таргетинг і синаптогенез. Можливо, що зміни збуджуючих і гальмівних процесів у синапсах також можуть сприяти розвитку епілептичних нападів і РАС у дозріваючому мозку. Так, у багатьох випадках саме епілептична енцефалопатія (епілептиформна активність і епілептичні напади), що розвиваються у генетично скомпрометованому мозку, є фактором, який призводить до тяжких когнітивних і поведінкових порушень і формування РАС.

Останніми роками з'явилися публікації, що досліджують роль дзеркальних нейронів у розвитку цієї патології. Деякі з них вказують на те, що в цієї категорії пацієнтів відбувається атипова активація системи дзеркальних нейронів. Система дзеркальних нейронів (MNS) — нещодавно виявлена система, основна частина якої локалізується у нижній лобній звивині і нижній частині тім'яних долей, активізується під час сприймання або виконання певних дій, важливих для соціальної взаємодії.

Існує взаємозв'язок між локалізацією структурних змін у головному мозку та характером когнітивних порушень. Порушення соціальної взаємодії можуть виникати внаслідок ураження орбітофронтальної кори, передньої поясної кори, мигдалевидного тіла (ділянка локалізації «дзеркальних» нейронів). Комунікативні порушення можуть виникати при структурних змінах у нижній лобній звивині (центр Брока), базальних гангліях, чорній субстанції, таламусі, верхній скроневій борозні. Стереотипну поведінку пов'язують зі змінами у таламусі, орбітофронтальній корі, передній поясній корі, базальних гангліях (особливо хвостатому ядрі).

Стереотипні, обмежені, повторювані інтереси, наявні у багатьох пацієнтів із РАС, мають конкретні нейроанатомічні особливості. При дослідженні методом функціональної МРТ виявлено двосторонню активізацію активності мигдалевидних тіл мозку та збільшення активності лівої передньої острівкової і передньої поясної звивини у пацієнтів із РАС у відповідь на демонстрацію фотографій, що мають для них емоційну значущість. Передня острівкова і передня поясна звивини є ключовими вузлами нейронної мережі, яка значно обмежена у розмірах на структурному рівні і має зменшену кількість зв'язків на функціональному рівні при РАС. Дисфункція салієнтних (домінуючих) нейронних мереж відіграє роль у розвитку порушень соціальної взаємодії, обмеженості і повторюваності поведінки та інтересів.

Діти з розладами аутистичного спектру з підвищеною чутливістю до сенсорних стимулів і негативними реакціями на них мають посилену функціональну активність у ділянках первинної сенсорної кори та регулюючих структурах мозку, що відповідають за емоційні реакції, серед яких мигдалеподібне тіло і префронтальна кора. Ці області мозку можуть бути збільшені у розмірах та надмірно активуються під впливом сенсорних стимулів. Можуть також виявлятися зміни в обсягах сірої і білої речовини звивини Гешля — кіркового центру слуху. Порушення обробки сенсорної інформації часто спостерігається за наявності у дітей з РАС фокальних кіркових дисплазій або атипової мікроструктури в ділянці нижнього повздожнього пучку або валику мозолистого тіла.

Аномальна інтеграція інформації у нейронних мережах мозку може лежати в основі багатьох клінічних особливостей РАС, але є також докази дисфункції у первинних сенсорних і моторних ділянках кори і в таламусі. Порушення візуальної обробки рухів у дітей з РАС може викликатися дисфункцією первинних зорових зон.

Важливу роль у процесах дозрівання і диференціювання мозкових клітин відіграють метаболіти поліненасичених жирних кислот — простагландини (ПГ). Дослідження показують їх вплив на процеси формування дендритних відростків, синаптичну пластичність, життєдіяльність нейронів.

Важливість простагландину (ПГ E2) для забезпечення раннього нейрогенезу (11–15 доба ембріонального розвитку) підтверджується під час проведення експериментів на мишах. В експериментах при нестачі ПГ E2 були виявлені порушення розвитку багатьох мозкових структур. Хоча до кінця невідомий механізм впливу ПГ E2 на розвиток

мозкових структур, але є гіпотези, що вони впливають на WNT сигнальний шлях розвитку головного мозку — один з внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що регулює ембріогенез та диференціювання клітин. Показано, що ПГ E2 може виявляти модулюючий вплив на WNT-гени, що відображається при нейруляції та проліферації нейроектодермальної трубки. Медіаторні білки WNT сигнального шляху необхідні для проліферації первинних нервових клітин кіркової міграції і синаптогенезу.

У закордонних дослідженнях, зокрема США, приділяється велика увага вивченню порушення обміну есенціальних жирних кислот в основі розвитку когнітивної дезінтеграції і розладів аутистичного спектру у дітей. Оскільки, порівняно з іншими органами, окрім жирової тканини, в людському мозку найвищий відсоток вмісту ліпідів (близько 60% по відношенню до маси сухої речовини, серед яких 20% становлять довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК)), порушення їх метаболізму відіграє суттєву роль у функціонуванні організму. ПНЖК у головному мозку виконують як структурну, так і регуляторні функції. Як результат, дефіцит ПНЖК робить неможливим синтез специфічних для клітини ФЛ, змінює фізико-хімічні властивості плазматичної мембрани та порушує функцію, що відображається на функціонуванні таких інтегральних білків, як Na, K-АТФаза та G-білок. Окрім структурних функцій, докозагексаєнова та арахідонова кислоти відіграють важливу роль у розвитку сітківки, нейрогенезі та нейродиференціюванні, нейропластичності та проведенні імпульсів, процесах навчання і запам'ятовування. Під час росту та дозрівання головного мозку необхідне надходження великої кількості незамінних ПНЖК. Відзначено значне збільшення рівня ω -6 та ω -3 жирних кислот у сірій і білій речовині головного мозку в ембріональному періоді.

Важливим є співвідношення ω -6: ω -3 ПНЖК, порушення якого виявлене у дітей з розладами аутистичного спектру. У дослідженнях Meguid NA et al. вивчали порушення ліпідного профілю ω -6 (арахідонова кислота) та ω -3 (докозагексаєнова та ейкозапентаєнова кислоти) жирних кислот і показали, що у дітей з аутизмом більш високі рівні співвідношення арахідонової кислоти до докозагексаєнової кислоти. Також більш високі рівні співвідношення арахідонової кислоти до ейкозапептаної кислоти у дітей з аутизмом порівняно зі здоровими були виявлені іншим автором.

РАС також часто спостерігається у дітей із вродженими порушеннями обміну речовин, особливо мітохондріальними захворюваннями

(МЗ). Найчастіше РАС при цьому супроводжується розвитком епілептичних нападів. Переважна кількість метаболічних захворювань проявляється у ранньому віці, часто у періоді новонародженості. Перші ознаки часто виникають гостро у вигляді нейродистрес-синдрому, у складі якого можуть бути епілептичні припадки.

Серед дітей з розладами аутистичного спектру (РАС) поширеність МЗ становить близько 5%, що є значно вищим показником ніж у загальній популяції (близько 0,01%).

У 1998 р. американський дослідник Jay Lombard уперше висунув гіпотезу щодо ролі мітохондріальних порушень у розвитку РАС, зазначивши, що «аутизм може бути розладом порушеного функціонування мітохондрій». З того часу кількість досліджень, що підтверджують роль мітохондріальних порушень у патогенезі РАС, невпинно зростає. У подальшому було запропоновано термін «мітохондріальний аутизм» для дітей з РАС, що мають супутні мітохондріальні розлади.

Клініка. Щоб проводити діагностику РАС, необхідно звернутися до діагностичних критеріїв. Терміни «первазивні розлади розвитку» (PDD) і «розлади аутистичного спектру» (ASD) використовуються як синоніми та описують гетерогенну групу порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються спільними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, спілкування і поведінки (зокрема, стереотипність дій або інтересів). Встановлення діагнозу — розлад аутистичного спектру — залежить значною мірою від того, які діагностичні критерії, прийняті в системі охорони здоров'я, використовує фахівець.

У травні 2013 р. було оприлюднене Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів V-го перегляду Американської психіатричної асоціації (DSM-V). Однією з найбільш істотних змін у класифікації РАС є те, що окремі діагнози (аутизм, синдром Аспергера та PDD-NOS) замінені одним загальним терміном «розлад аутистичного спектру». Відмінності у діагнозі базуються на визначенні тяжкості розладу, залежать від необхідності підтримки пацієнта третіми особами, що виникає унаслідок порушень у соціальній комунікації, обмеженості інтересів та стереотипної поведінки.

Діагностичні критерії розладу аутистичного спектру в DSM-V:

А. Наявність стійких дефіцитів: дефіцит у соціальній комунікації і соціальній взаємодії у різних контекстах, не пояснюється загальною затримкою розвитку та проявляється у всіх пунктах з наступних трьох:

A1. Дефіцит соціально-емоційної взаємності; в діапазоні від порушень процесу соціального зближення і труднощів з нормальною підтримкою діалогу — через зниження здатності поділяти інтереси та емоції, а також взаємодії та реагування до повної відсутності ініціювання соціальних контактів.

A2. Дефіцит у невербальній комунікативній поведінці, що використовується у соціальній взаємодії; в діапазоні від поганої інтегрованості вербальної та невербальної комунікацій, порушень зорового контакту та мови тіла або дефіциту в розумінні та використанні невербальної комунікації — до повної відсутності міміки або жестів.

A3. Дефіцит у встановленні та підтримці взаємовідносин, що відповідають рівню розвитку (окрім з особами, що здійснюють піклування) в діапазоні від труднощів із адаптацією поведінки до різних соціальних контекстів і труднощів брати участь в іграх, що потребують уваги, та з заведенням друзів — до повної відсутності інтересу до інших людей.

B. Обмеженість або стереотипність поведінки, інтересів чи діяльності, що проявляється щонайменше в 2 пунктах з наступних чотирьох:

B1. Стереотипна або повторювана мова, рухи або використання об'єктів (наприклад, прості моторні стереотипії, ехолалії, стереотипне використання об'єктів або ідіосинкратичні фрази);

B2. Надмірна прихильність до розпорядку, ритуалізованих форм вербальної або невербальної поведінки, або надмірний опір змінам (наприклад, моторні ритуали, наполягання на незмінному маршруті або їжі, повторювані питання або крайній стрес при невеликих змінах);

B3. Значно обмежені, одноманітні інтереси, аномальні за інтенсивністю або спрямованістю (наприклад, сильна зацікавленість або поглинання незвичайними об'єктами, надмірно обмежені або стійкі інтереси);

B4. Надлишкова або недостатня реакція на вхідну сенсорну інформацію або незвичайний інтерес до сенсорних аспектів навколишнього середовища (наприклад, видима байдужість до болю, тепла або холоду, негативна реакція на певні звуки або текстури, зайве обнюхування або доторкання до предметів, підвищений інтерес до джерел світла або об'єктів, що обертаються).

C. Симптоми повинні проявлятися в ранньому дитинстві (проте можуть не виявитися повною мірою, поки соціальні вимоги не перевищать обмежені можливості дитини).

Д. Симптоми значно обмежують і порушують повсякденне функціонування.

Далі встановлюється один із трьох рівнів важкості порушень у сфері соціальної комунікації та один з трьох рівнів для обмежених інтересів та стереотипної поведінки (табл. 1).

Таблиця 1

Критерії тяжкості РАС у дітей

Рівень (3, 2, 1) тяжкості симптомів РАС	Соціальна комунікація	Обмежені інтереси та стереотипна поведінка
3 — потребує дуже суттєвої підтримки	Тяжкий дефіцит вербальних та невербальних навичок, соціальної комунікації, який викликає серйозні порушення у функціонуванні; значно обмежено ініціювання соціальних взаємодій і мінімальною є відповідь на соціальні ініціативи від інших осіб	Обмеженість інтересів, зацікленість на ритуалах або стереотипна поведінка, які суттєво порушують функціонування у всіх сферах. Виражений дистрес при перериванні ритуалів або стереотипної діяльності; дуже важко переключитися з зацікненого інтересу або заняття
2 — потребує суттєвої підтримки	Спостерігається дефіцит вербальних і невербальних навичок, соціальної комунікації навіть за підтримки опікунів; обмежено ініціювання соціальних взаємодій і зниженою або аномальною є відповідь на соціальні ініціативи від інших осіб	Стереотипна поведінка, обмежені інтереси та заціклені ритуали з'являються достатньо часто, щоб бути помітними сторонньому спостерігачу, та заважати нормальному функціонуванню у різних контекстах. Помітне розчарування, коли ритуали або повторювані заняття перериваються; важко переключитися з зацікненого інтересу
1 — потребує підтримки	Без підтримки опікунів дефіцит вербальних та невербальних навичок, соціальної комунікації викликає суттєві порушення функціонування. Труднощі ініціювання соціальних взаємодій та атипові або невдалі відповіді на соціальні ініціативи інших осіб. Може бути зниженим інтерес до соціальних взаємодій	Ритуали та стереотипна поведінка викликають значні ускладнення функціонування у одному або кількох контекстах. Стійкість до спроб інших осіб перервати стереотипну поведінку або відволікти від зацікненого інтересу

Представлені дані свідчать, що симптоматика РАС навіть на дуже ранніх етапах життя характеризується значним поліморфізмом, часто неспецифічними і малосимптомними проявами, що робить завдання раннього виявлення цього розладу достатньо складним та часто вимагає участі кількох експертів у галузі нервово-психічного розвитку дитини.

Узагальнюючи результати досліджень, наводимо перелік ранніх ознак, так званих «червоних прапорців» РАС у дітей віком від 12 місяців:

- а) відсутній лепет;
- б) відсутній вказівний жест;
- в) не показує іграшки опікуну, не привертає увагу інших осіб до будь-чого;
- г) відсутні інші жести;
- д) неузгодженість, відсутність зрозумілої іншим невербальної комунікації;
- ж) не намагається розділяти з іншими інтереси або задоволення;
- з) відсутність спрямованого погляду;
- і) не імітує дії з предметами або звуки;
- к) не відкликається на ім'я;
- л) не проявляє тепла, радості;
- м) незвичайні інтонаційні модуляції мови;
- н) повторювані рухи або пози;
- о) втрата мовних, соціальних або інших навичок (між 18 та 24 міс.).

Сьогодні формалізувати процедуру скринінгу симптомів РАС дозволяють спеціальні діагностичні інструментарії: опитувальник для перевірки на аутизм у малюків, модифікований опитувальник для перевірки на аутизм у малюків, діагностичне інтерв'ю для дітей з аутизмом, перегляньте (CHAT, M-CHAT, ADI-R).

Але розуміння природи або етіопатогенетичних факторів викликає багато запитань і суперечок як у наукових колах, так і серед практикуючих спеціалістів. Одним із невирішених питань є: «Хто повинен проводити лікування дитини раннього віку з РАС, невролог чи дитячий психіатр?» Подібне запитання виникало в багатьох країнах. Як приклад, у США зрозуміли помилковість рішення, що дітей раннього віку з РАС повинен спостерігати психіатр, коли в практиці почали звертатися діти з епілепсією або епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру. Пізніші дослідження показали, що в основі цих станів може лежати єдиний генетичний механізм.

Диференціальний діагноз

Аналізуючи дані літератури, звертаємо увагу на факт невизначеності щодо взаємозв'язку розладів аутистичного спектру та епілептичних енцефалопатій, епілептиформних змін на ЕЕГ та прогностичними перспективами щодо лікування. Більшість дослідників РАС дійшли висновку, що в сьогодення діагностичні критерії, особливо в DSM-5, більш розширені порівняно з класичними, що запропоновані Л. Каннером. Дітей із РАС необхідно розподіляти залежно від рівня інтелекту або інтелектуальної недостатності. У відділенні дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» при вивченні патогенезу, діагностики та лікування епілепсій, епілептичних синдромів та епілептичних енцефалопатій ми звернули увагу, що у пацієнтів із ними часто зустрічаються зміни поведінки, регрес мовних навичок і стереотипні рухи характерні для РАС.

Особливі труднощі діагностики епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку полягають у тому, що не маючи чітких клінічних проявів у вигляді епілептичних нападів, ні епілептиформних проявів на енцефалограмі, основну увагу звертають на порушення поведінки та когнітивний регрес. Неодноразово в нашій практиці епілептичні напади у дітей з РАС мали прихований для батьківського ока характер та помилково інтерпретуватися батьками як стереотипна поведінка, «замислення», істерики, тики або порушення нічного сну.

Типовими є ситуації, коли розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептичні напади приєднуються згодом. Але частіше спостерігалось формування когнітивних і поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерно для епілептичних енцефалопатій, при яких тяжкі судомні напади у поєднанні із руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних і поведінкових порушень. До них, зокрема, відносять епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку (Отахара, Веста, Ленюкса-Гасто, Драве та ін.).

За клінічним перебігом виділяють два типи епілептичних енцефалопатій:

- I тип виникає у дітей з епілептичними синдромами, при яких розлади когнітивної сфери, інтелекту, мови і поведінки з аутистикоподібними проявами формуються у результаті частих епілептичних нападів;

- II тип характеризується психічними і соціальними порушеннями, в тому числі розладами аутистичного спектру, за відсутності епілептичних нападів. Другий варіант епілептичних енцефалопатій визначається як

когнітивна епілептиформна дезінтеграція — синдром набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційований із епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності у них епілептичних нападів або з поодинокими нападами в анамнезі.

Але, спираючись на власні клінічні дослідження та літературні джерела, ми хотіли б відзначити третю групу: коли наявні клінічні прояви розладів аутистичного спектру, але можуть бути відсутні або не діагностовані епілептичні напади та не виявлятися грубі зміни епілептиформного характеру на ЕЕГ. Так званні епілептичні енцефалопатії з розладами аутистичного спектру та скритими або не розпізнаними нападами.

У дітей з РАС та епілепсією або епілептиформними змінами на ЕЕГ відзначено більш низький рівень інтелекту ($IQ < 70$) і, крім того, регресивний характер перебігу захворювання. Тобто з часом стан ментального здоров'я дітей погіршується, що не характерно для дітей з «класичним» варіантом аутизму. Крім того, необхідно згадати класичне дослідження Danielsson S. and Gillberg IC. та більш сучасне El Achar CM. and Spence SJ., де було відзначено, що для дітей з РАС та епілепсією, характерні два пікових періоди розвитку судом або епілептиформних змін на ЕЕГ, це період грудного віку та пубертату і переважає саме перший віковий період.

Коли ми говоримо про епілептиформні зміни на ЕЕГ, то розуміємо, що структури головного мозку проявляють певну дисфункцію і залежно від локалізації виникає певна симптоматика. В більшості випадків проявляється дисфункція неокортексу і, як було сказано вище, пік даних проявів припадає на ранній дитячий вік — до 5-ти років. Ці прояви слід інтерпретувати з позиції нейрофізіології, адже дозрівання кори у дітей відбувається саме до 5–7 річного віку. Тобто стає очевидним, що порушуються саме процеси нейророзвитку або нейрофізіологічного дозрівання. Видатний дослідник РАС та епілепсії R. Tuchman у дослідженні, проведеному в 2015 р., відзначив тісний взаємозв'язок РАС та епілепсії, що відобразилось у його публікації: «РАС та Епілепсія: дві сторони однієї монети». Все більше дослідників схилиються до думки, що в ранньому дитячому віці РАС та епілепсія — це не коморбідні стани, а процеси порушення нейророзвитку, остаточну причину яких необхідно становити.

При ЕЕГ-дослідженні дітей з РАС, як правило, виявляються не специфічні зміни на ЕЕГ у вигляді вповільнення або асиметрії ритму, повільні хвилі, фокальні спайки або гострі хвилі, можлива і генералізовані епілептиформні зміни, що, як правило, виявляються при ЕЕГ-моніторингу сну і відсутні при рутинній ЕЕГ. Проте остаточних діагностичних ЕЕГ-критеріїв епілептиформної або «псевдоепілептиформної» активності головного

мозку у дітей з РАС сьогодні не сформовано і це потребує проведення досліджень. Деякі дослідники стверджують, що і у здорових дітей можливі епілептиформні зміни на ЕЕГ.

Спираючись на дані дослідження та власні дані, хотілося б акцентувати увагу на тому, що саме у дітей раннього віку з порушенням нейророзвитку у формі розладів аутистичного спектру в основі може бути епілептиформна активність, що не завжди проявляється судомними припадками. Проводячи анамнестичні опитування батьків дітей, хворих РАС, ми неодноразово помічали, що вони відзначають у більшості випадків порушення розвитку в 12–18 місячному віці і регресивний перебіг хвороби з розвитком інтелектуально-мнестичної недостатності, що характерно саме для «епілептиформного ґенезу» РАС.

Причиною відсутності моторних припадків у дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ може бути локалізація патологічної активності в когнітивних або сенсорних зонах і відсутність поширення на моторні зони. Або інша ситуація: коли батьки не звертають уваги на епілептичні не моторні напади і описують це як «задумливість» або «мрійливість», а насправді це класичні абсанси. Це тільки один з прикладів, що зустрічається у практиці невролога. Введено в нову класифікацію епілептичні припадки немоторних фокальних пароксизмів у вигляді сенсорних, когнітивних, емоційних або зупинки діяльності, що розширило можливості діагностики.

Лікування

Отже, розлади аутистичного спектру представляють гетерогенну групу захворювань, які призводять до ранньої соціальної дезадаптації дітей. Серед етіологічних чинників когнітивних, поведінкових і соціально-комунікативних порушень значну частку можуть становити епілептичні енцефалопатії, що розвиваються як унаслідок частих, резистентних до антиконвульсивної терапії епілептичних нападів, так і внаслідок вираженої продовженої епілептиформної активності на ЕЕГ, тобто розвивається когнітивна епілептиформна дезінтеграція. Зменшення частоти розвитку КЕД з розладами аутистичного спектру залежить від досконалості діагностики (для своєчасного виявлення епілептиформної активності і перших епілептичних нападів) з проведенням індивідуалізованого комплексного лікування сучасними антиконвульсантами і препаратами нейрометаболічної дії.

Список використаних джерел

1. Baio J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018; Apr.27;67(6):1–23.
2. Christensen D. L. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2018; Nov.16;65(13):1–23.
3. Марценковський І. А., Марценковська І. І. Розлади аутистичного спектра: фактори ризику, особливості діагностики й терапії. *Міжнародний неврологічний журнал.* № 4 (98), 2018.
4. Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 червня 2015 р. № 341.
5. Lyall K. et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health.* 2017; Mar.20;38:81–102.
6. Siu M. T. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. *Adv Exp Med Biol.* 2017;978:63–90.
7. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; Apr.72(4):228–244.
8. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
9. Havdahl KA, et al. The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments. *Autism Res.* 2017; Oct.10(10):1672–1686.
10. Eom S., Fisher B., et al. Routin developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Dev Med Child Neurol.* 2014; Nov;56(11):1100–1105.
11. Pinto D., Delaby E., et al. Convergence of genes and cellular pathway dysregulated in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet.* 2014; May,1;94(5):677–694.
12. Olson H., Shen Y., et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol.* 2014;75(6):943–958.
13. Woodbury-Smith M., Scherer SW., Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2018; May;60(5):445–451.
14. Кириллова Л. Г. та ін. Синдром ХХУУ как пример сочетания метаболической эпилептической энцефалопатии и расстройства аутистического спектра с генетической детерминацией *Міжнародний неврологічний журнал.* 2015;2:153–159.
15. Глухова Л. Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. / Л. Ю. Глухова // *Русский журнал детской неврологии.* 2012;1:21–30.
16. Tuchman R Autism and Epilepsy: What Has Regression Got to Do with It? *Epilepsy Curr.* 2006; Jul,6(4):107–111.
17. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology.* 2013; Oct.29;81(18):1630–6.
18. Кирилова Л. Г., Ткачук Л. І., та ін. Діагностика когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектру у дітей раннього віку. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.* 2016;2(66):106–111.
19. Frank MC Besag. Epilepsy in patients with autism: link, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2018;14:1–10.
20. Amiet C. et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence form a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2008;64(7):577–582.

21. Danielsson S., Gillberg IC. et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*. 2005;46:918–923.
22. El Achar CM. and Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:183–190.
23. Fisher R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;51(4):522–530.
24. Jeste SS., Tuchman R., Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *J Child Neurol*. 2015; Dec.30(14):1963–1971.
25. Kim HL., Donnely JH., et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in tertiary care center. *Epilepsia*. 2006;47:394–398.
26. Millichap, J.G. EEG Epileptiform Discharges in “Healthy” Children. *Pediatric Neurology Briefs*, 2010;24(8):61–62
27. Baird G. et al. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:604–608.
28. McVicar KA, et al. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology*. 2005;65:129–131.
29. Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M (2013) Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol* 17(3):232–237.
30. Kumaraku A. T. et al. Epilepsy in autism spectrum disorders. *EJPN*, 2015;19:58.
31. Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. 2015; June,47:191–201.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ ДО ВИПИСКИ ЗІ СТАЦІОНАРУ

О. В. Воробйова

Актуальність

Ранніми наслідками неадекватного харчування недоношеної дитини в неонатальний період вважають значну постнатальну втрату маси, підвищену інфекційну захворюваність, формування хронічної патології, у патогенезі якої важливу роль відіграє вільнорадикальне ураження тканин (насамперед, БЛД), необхідність інтенсивнішої і/або тривалішої штучної дихальної підтримки, а також затримку постнатального фізичного розвитку. Близько 90% дітей з дуже малою масою при народженні (< 1500 г) у розвинених країнах мають затримку постнатального розвитку на момент досягнення скоригованого віку (СВ) 36–38 тижнів, що пов'язано з підвищеними харчовими потребами, особливостями метаболізму, зниженою толерантністю до ентерального харчування, високою захворюваністю, дією ліків, неадекватним харчуванням тощо.

Але незбалансоване харчування цієї категорії немовлят у перші місяці життя не обмежується переліченими проблемами. Доведено, що пізнішими його наслідками можуть бути стійкий неврологічний дефіцит і затримка психомоторного розвитку, метаболічний імпринтинг (порушений ріст клітин, формування серцево-судинної патології, цукрового діабету, патології нирок тощо), а також прискорений відновний ріст, з яким можуть бути пов'язані виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) і/або метаболічного синдрому Х (МСХ) у дорослому віці.

Водночас сучасні дані свідчать, що швидкий фізичний ріст значно недоношеної дитини у період до досягнення СВ 40 тижнів і/або 12–18 міс. не збільшує ризику виникнення у неї АГ або МСХ у дорослому віці. Натомість затримка ПФР у перші 4 міс. життя істотно погіршує подальший неврологічний прогноз. Доведений вплив якості раннього харчування на величини загального IQ й вербального IQ є істотним (відмінності можуть досягати 6–15 балів), а також клінічно і популяційно значущим.

Стан проблеми. З покращенням показників виживання недоношених новонароджених все важливішою стає проблема зменшення їх хронічної захворюваності. Загальновизнаним є той факт, що забезпечення відпо-

відного потребам адекватного харчування цієї групи немовлят у неонатальний період, є однією з необхідних умов досягнення оптимальних результатів їх виходжування. Водночас, незважаючи на існування достатньо широкого консенсусу щодо загальної мети адекватного харчування недоношених новонароджених, забезпечити темпи внутрішньоутробного розвитку і реалізацію генетичного потенціалу росту, методи і шляхи досягнення цієї мети залишаються недостатньо визначеними й опрацьованими.

Сучасна концепція адекватного харчування недоношених немовлят передбачає не просто забезпечення певних показників соматичного росту, а й формування такої структури тканин дитини, яка відповідала б фетальній (т. зв., «пісної» маси тіла без надлишку жиру); профілактику основних ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням (некротизуючий ентероколіт (НЕК), бронхолегенева дисплазія (БЛД), інфекції тощо); оптимізацію віддаленого психомоторного розвитку і профілактику певних захворювань дорослого віку шляхом харчового «програмування». Особливе значення це має для значно недоношених дітей, народжених на строку гестації менше 32 тижнів, більшість з яких мають масу тіла менше 1500 г.

Завдяки удосконаленню методів і більш ліберальному застосуванню парентерального харчування (ПЕХ) протягом останніх років вдалося істотно збільшити споживання харчових речовин й енергії такими новонародженими в перші дні життя. Раннє призначення ПЕХ стало однаково безпечним й ефективним. З кожним роком в Україні зменшується середня тривалість періоду повного ПЕХ, з перших годин або днів життя більшості таких немовлят стандартно призначають мінімальне (трофічне) ентеральне харчування, а також широко використовують спеціальні харчові продукти (збагачувачі грудного молока, спеціальні суміші, окремі харчові добавки тощо), щоб найоптимальніше забезпечити специфічні харчові потреби.

Однак, незважаючи на це, сучасна клінічна практика у світі все ще не забезпечує харчових потреб цієї категорії немовлят, а темпи їх постнатального фізичного розвитку (ПФР) продовжують значно поступатися еталонним показникам внутрішньоутробного росту плодів того ж гестаційного віку. Це відставання зберігається не лише протягом усього періоду первинної госпіталізації, а і після виписки дитини додому. Хоча теоретично інші нехарчові чинники можуть бути пов'язані з недостатніми темпами росту і розвитку значно недоношених дітей, реальне споживання харчових речовин і енергії ними є дійсно недостатнім, пояснюючи

виникнення дефіциту відповідних показників росту, розвитку і неврологічних функцій.

Ентеральне харчування у стаціонарі

Визначення можливості розпочати ентеральне харчування (ЕХ). Відсутні наукові докази того, що нестабільність фізіологічних функцій дитини (наприклад, артеріальна гіпотензія, дихальні розлади тощо) є протипоказанням до початку мінімального ентерального харчування (МЕХ). МЕХ можна призначати дітям з низькою оцінкою за Апгар, за наявності функціонуючих катетерів у судинах пуповини, на тлі використання ібупрофену (індометацину), допаміну тощо. Не є також протипоказанням до початку МЕХ антенатально встановлені порушення кровообігу в артерії пуповини у плода із затримкою внутрішньоутробного розвитку, але для таких дітей зі строком гестації < 29 тижнів рекомендується повільніше обережне збільшення добового об'єму і використання ГМ.

У новонароджених із явними клінічними ознаками важкого гіпоксично-ішемічного ураження (кома, судоми) можливий пізніший початок (через 48 год. після народження) або використання меншого об'єму ентерального харчування (ЕХ).

Обґрунтоване призначення пізнішого початку ЕХ (записане у медичній документації) може бути індивідуальним з урахуванням клінічно важкого стану або виникнення ускладнень у новонародженого.

Протипоказаннями до початку ЕХ, включаючи МЕХ, є:

рефрактерні до лікувальних заходів стійкі гіпоксемія ($SpO_2 < 88\%$ або $раO_2 < 45$ мм рт. ст.) і/або порушення кровообігу (середній артеріальний тиск < гестаційного віку в тижнях, тривалість наповнення капілярів довше 3 с, стійкі бради- або тахікардія);

підозра або встановлена наявність хірургічної патології, що пов'язана з ризиком ЕХ, зокрема, некротизуючого ентероколіту (НЕК) II–III стадії.

Призначення мінімального ентерального харчування (МЕХ). «Мінімальним» або «трофічним» називають харчування, добовий об'єм якого не перевищує 24 мл/кг. МЕХ призначають всім недоношеним новонародженим зі строком гестації < 32 тижнів і/або масою тіла менше 1500 г за відсутності протипоказань. Оптимальним продуктом МЕХ вважають грудне молоко.

Експериментальні дані свідчать про можливість атрофії кишкових ворсинок, якщо не годувати новонароджених з перших днів життя. Потенційні переваги клінічної практики з раннім призначенням ЕХ включають: трофічний вплив, що прискорює структурне і функціональне дозрівання

травного каналу завдяки продукції гормонів, які стимулюють ріст кишкових ворсинок; скоріше звільнення шлунка і покращення кишкової моторики; стимуляцію активності травних ферментів; краще засвоєння кальцію і фосфору; зменшення проникності кишкової стінки; підвищення толерантності до ЕХ; кращу динаміку маси тіла; скоріше досягнення повного добового об'єму харчування; а також зменшення тривалості ПЕХ, тривалості госпіталізації, інфекційної захворюваності тощо.

Призначення МЕХ значно недоношеним новонародженим не збільшує ймовірності виникнення НЕК (відносний ризик (ВР) — 1,07; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,67–1,70) порівняно з «ентеральним голодуванням» на тлі повного ПЕХ.

Результати кількох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) засвідчили, що порівняно з початком на 5–7 день життя призначення МЕХ на 3–4 день після народження асоціюється зі скороченням тривалості ПЕХ, кращою динамікою маси тіла і скорішим досягненням повного добового об'єму харчування.

Водночас не було досліджень, які вивчали б переваги і потенційні ризики початку МЕХ у перші 2 доби життя. Однак, враховуючи життєву важливість продовжувати харчування дитини після передчасного народження, а також негативні ефекти припинення місцевої дії факторів росту й інших біологічно активних компонентів амніотичної рідини на незрілий травний канал, необґрунтоване відтермінування ЕХ може мати згубні наслідки.

Американське наукове товариство парентерального й ентерального харчування (ASPEN) рекомендує починати МЕХ у дітей масою при народженні понад 1000 г у перші 2 дні життя.

Призначення ентерального харчування (ЕХ) у зростаючому об'ємі. Раннє призначення новонародженим зі строком гестації < 35 тижнів і/або масою тіла менше 2000 г ЕХ у зростаючому об'ємі до 4 доби життя, порівняно з пізнішим призначенням, забезпечує вірогідно скоріше досягнення повного добового об'єму харчування (середня відмінність у 3 дні), не збільшуючи ризик НЕК (ВР – 0,89; 95% ДІ: 0,58–1,37] і смерті (ВР – 0,93; 95% ДІ: 0,53–1,64).

Збільшення добового об'єму харчування на 30–35 мл/кг, порівняно зі збільшенням на 15–20 мл/кг, не підвищує ризик НЕК (ВР – 0,97; 95% ДІ: 0,54–1,74) і смерті (ВР – 1,41; 95% ДІ: 0,81–2,74), але достовірно прискорює відновлення маси тіла при народженні (середня відмінність — 2–6 днів) і досягнення повного добового об'єму харчування (2–5 днів).

Вигодовування недоношених немовлят збагаченим грудним молоком вірогідно асоціюється з короткочасною кращою динамікою маси, росту і збільшення обводу голови.

Порівняно зі стандартною адаптованою сумішшю для немовлят годування новонароджених з масою тіла при народженні < 1850 г спеціальною сумішшю вірогідно покращує динаміку маси в неонатальний період, а також показники психомоторного розвитку у СВ 18 міс. і вербальний IQ у віці 7,5–8 років.

Штучне вигодовування недоношених немовлят спеціальними сумішами з вищим вмістом білка (споживання від 3 до 4 г/кг/добу) порівняно з сумішами з нижчим вмістом білка (споживання < 3 г/кг/добу) вірогідно покращує постнатальну динаміку маси.

Порівняно з періодичним годуванням безперервне введення молока (суміші) через шлунковий зонд не має клінічних переваг, забезпечуючи досягнення повного об'єму ентерального харчування у тому самому постнатальному віці, а також аналогічні темпи росту немовлят.

Наявні дані також не доводять жодних переваг транспілоричного годування недоношених новонароджених, а тому цей метод рутинно не рекомендується.

Існує недостатньо доказів, отриманих у рандомізованих клінічних дослідженнях, які доводили б переваги самовільного введення молока (суміші) зі шприца без поршня (під дією сили тяжіння) проти введення зі шприца під тиском, що створюється поршнем), хоча існують рекомендації надавати перевагу першому варіанту годування.

Годування з чашки як доповнення до грудного вигодовування не може рекомендуватись на протипагу годуванню із пляшечки, оскільки не має суттєвих переваг щодо впливу на грудне вигодовування після виписки, однак істотно подовжує тривалість госпіталізації. Нині також недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання годування лише через зонд до моменту встановлення повноцінного грудного вигодовування. Виходжування за методом Кенгуру збільшує частоту грудного вигодовування недоношених дітей, покращує їх фізичний розвиток і скорочує тривалість госпіталізації.

Використання носошлункового зонда може порушувати показники життєдіяльності у недоношених новонароджених із дихальними розладами, а тому для таких немовлят рекомендується використовувати ротошлунковий зонд.

Використання нехарчового ссання на етапі встановлення орального харчування дозволяє вірогідно скоротити тривалість госпіталізації і прискорити перехід від годування через зонд до годування з пляшечки.

Годування недоношених немовлят «на вимогу» може забезпечувати скоріше досягнення повного добового об'єму харчування і більш ранню виписку. Водночас ці дані потрібно інтерпретувати обережно, оскільки проведені дослідження мають методологічні обмеження.

Сьогодні недостатньо наукових доказів, щоб рекомендувати відміну ЕХ перед або під час переливання еритромаси з метою зменшення частоти НЕК.

Моніторинг толерантності до ентерального харчування (ЕХ). Не існує універсальних діагностичних критеріїв зниженої толерантності до ЕХ у недоношених новонароджених, хоча відомі клінічні ознаки, характерні для цього стану.

Зокрема, немає доказів того, що кількість або специфічні особливості шлункового залишку (ШЗ), зокрема, колір, мають прогностичне значення щодо розвитку зниженої толерантності до ЕХ або ризику НЕК. Водночас нещодавно було показано, що у дітей з домішкою крові у шлунковому вмісті ризик виникнення НЕК є вірогідно вищим.

Діагностичне значення рутинних вимірювань об'єму ШЗ за відсутності інших ознак можливого зниження толерантності до ЕХ є суперечливим і рутинно не рекомендується.

Водночас систематичне й уважне об'єктивне обстеження і спостереження за новонародженим мають найважливіше значення для своєчасного виявлення відповідних симптомів, які спочатку можуть не бути явними.

Систематичні клінічні оцінювання, документація і передача по зміні належної інформації про динаміку стану дитини дозволяють отримувати об'єктивні дані, які є основою для прийняття правильних рішень. Ключова роль у цьому процесі належить неонатальній медичній сестрі.

Дії у разі підозри на знижену толерантність до ентерального харчування (ЕХ). Підозра на знижену толерантність до ЕХ має виникати у разі збільшення обводу живота у дитини на ≥ 2 см і/або блювоти перетравленим молоком (особливо, повторної).

Знижену толерантність до ЕХ визначають за нездатністю новонародженої дитини перетравлювати молоко (суміш), що виявляється збільшенням обводу живота (≥ 2 см) і/або блювотою перетравленим молоком, а також шлунковим залишком (ШЗ) $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування.

Відсутні систематичні докази на підтримку клінічної практики припинення ЕХ на підставі лише оцінки кількості або особливостей ШЗ за відсутності таких симптомів, як збільшення обводу живота, наявність домішок крові у залишку або випорожненнях, блювота, нестабільність гемодинаміки і/або зміни на рентгенограмі органів черевної порожнини.

Сьогодні недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинне призначення значно недоношеним новонародженим з метою покращення толерантності до ЕХ сумішей з гідролізованим білком, лактази, прокінетиків, еритроміцину, про- і пребіотиків, клізм (гліцерину, рентгеноконтрастних речовин тощо).

Додаткові призначення

Залізо. Недоношені діти характеризуються підвищеним ризиком залізодефіциту. В організмі дитини раннього віку залізо потрібне для нормального розвитку мозку, а тому рання залізодефіцитна анемія асоціюється з віддаленими порушеннями неврологічних і розумових функцій. На відміну від інших нутрієнтів в організмі людини відсутні фізіологічні механізми екскреції заліза. Тому надмірне його споживання може підвищувати ризик виникнення інфекцій, затримки фізичного розвитку, а також негативно впливати на абсорбцію і метаболізм інших мінералів. Існує також потенційний ризик стимуляції утворення вільних кисневих радикалів із наступним ураженням очей (ретинопатія), легень (БЛД) тощо. Отже, у недоношених немовлят важливо уникати і залізодефіциту, і надмірного споживання заліза.

Порівняно з доношеними дітьми передчасно народжені немовлята мають вищі потреби в залізі внаслідок вищих темпів постнатального фізичного розвитку. Використання факторіального методу дозволяє визначити потреби в залізі для дитини з масою тіла при народженні 1 кг протягом першого року життя на рівні 1,4–2 мг/кг/добу (без урахування крововтрати і можливих гемотрансфузій). Водночас потреби у залізі недоношених дітей у перші місяці життя значною мірою визначаються такими чинниками, як момент перетискання пуповини, а також клінічна практика забору крові, гемотрансфузій, призначення еритропоєтину тощо.

Метааналіз результатів досліджень, опублікованих до 1992 р., засвідчив, що профілактичне призначення заліза недоношеним новонародженим вірогідно зменшує частоту анемії у віці 6 міс. Пізніше було встановлено, що споживання заліза у добовій дозі понад 3 мг/кг може супроводжуватись негативними ефектами, а також переваги більш раннього призначення додаткового заліза.

Вітамін D відіграє важливу роль в організмі новонародженої дитини, беручи участь у регуляції численних фізіологічних процесів, зокрема, нервово-м'язових функцій і мінералізації кісткової тканини. Його дефіцит призводить до метаболічних порушень, що можуть реалізуватися у специфічне захворювання — остеопенію недоношених немовлят. Цю проблему виявляють у більш як половини дітей з екстремально малою масою й у близько 25% немовлят з дуже малою масою тіла при народженні.

Щоб підтримати сироваткову концентрацію 25(OH)D у недоношених новонароджених на рівні, який вважається прийнятним (> 50 нмоль/л), у клінічній настанові Американської академії педіатрії (2013) рекомендується добове споживання 400 МО вітаміну D.

Але такої профілактичної дози вітаміну D може бути недостатньо у країнах, де рутинне збагачення харчового раціону цим вітаміном не здійснюється, а поширеність його дефіциту є вищою, ніж у США. Зокрема, враховуючи поширеність дефіциту вітаміну D у вагітних жінок в Європі, рекомендації ESPGHAN (2010) визначають вищі норми споживання цього вітаміну для недоношених дітей, щоб швидко коригувати його типово низький фетальний рівень. Рекомендована профілактична добова доза вітаміну D становить 800–1000 МО/добу. Підставою для таких рекомендацій стали результати кількох сучасних досліджень, які засвідчили досягнення належних концентрацій вітаміну D у сироватці крові недоношених новонароджених за умови споживання 800–1000 МО вітаміну D/добу.

Інші вітаміни. Стандартною практикою у відділеннях для новонароджених є призначення додаткових вітамінів і мінералів усім дітям з малою масою при народженні, яких годують незбагаченим грудним молоком. Використовують полівітамінні препарати, які містять ретинол, холекальциферол, тіамін, рибофлавін, піридоксин, нікотинамід, аскорбінову кислоту. Їх призначають після досягнення повного добового об'єму харчування, не змішуючи з грудним молоком.

Моніторинг якості харчування і харчового статусу недоношених немовлят у стаціонарі. Оцінювання якості харчування і харчового статусу недоношених немовлят у динаміці передбачає моніторинг реального рівня споживання нутрієнтів, а також певних антропометричних і лабораторних даних.

Антропометричні дані. Вимірювання маси і довжини тіла, а також обводу голови вважаються найбільш достовірними показниками фізичного розвитку (ФР) дитини, визначення яких найменше піддається впливу суб'єктивних факторів й адекватно відображає динаміку загальної

і пісної маси. Водночас оцінювання пропорційності раннього ФР ускладнюється відсутністю стандартів динаміки індексу маси тіла до моменту досягнення ПМВ 40 тижнів.

Рекомендованим сучасним методом оцінки раннього фізичного розвитку недоношених новонароджених є порівняння кривих динаміки їх основних антропометричних показників зі стандартизованими кривими внутрішньоутробного розвитку до досягнення ПМВ 40 тижнів. Після досягнення цього віку загальновизнаним є використання стандартних діаграм ФР дітей раннього віку ВООЗ (2006).

Перевагами кривих раннього постнатального ФР недоношених дітей (діаграми ФР) Fenton (2013) і UK-WHO (2009) є використання сучасних референтних даних щодо нормального внутрішньоутробного росту у поєднанні зі стандартами ФР немовлят ВООЗ після досягнення ПМВ 40 тижнів.

Акуратні та правильні серійні вимірювання маси тіла, довжини тіла й обводу голови з наступною відміткою визначених показників на стандартних кривих росту дозволяють здійснювати відповідний моніторинг і своєчасно виявляти недостатній або надмірний ріст дитини.

Затримку постнатального фізичного розвитку (ЗПФР) (код за МКСХ–Х: R62.8) визначають як будь-який антропометричний показник менше 10 перцентилів від середнього очікуваного показника у певному віці.

Ознакою сповільненого росту є горизонтальна або низхідна траєкторія антропометричного показника дитини (побудована лінія пересікає нормативні криві діаграми зверху вниз).

Про прискорений ріст свідчить висхідна траєкторія антропометричного показника дитини (побудована лінія пересікає нормативні криві діаграми знизу вверх).

У випадку нормального росту дитини (у середньому 16–17 г/кг/добу і/або 0,9 см/тижнів для довжини тіла антропометричний показник перебуває у зоні 10–90 перцентилів, а нахил лінії його динаміки наближається до нахилу стандартних кривих діаграми ФР).

Лабораторні дані. Оцінка білкового статусу. Лише сироваткові концентрації азоту сечовини і ретинолзв'язувального білка відображають зміни у рівні споживання білка у недоношених немовлят. Отже, визначення вмісту загального білка або альбуміну сироватки крові для оцінки харчового статусу недоношених дітей не рекомендуються.

Визначення вмісту азоту сечовини або сечовини у сироватці крові найчастіше використовують, щоб оцінити адекватність забезпечення білком

під час вигодування збагаченим ГМ. Якщо рівень сечовини у сироватці крові дитини менше 3,21 ммоль/л, показано додаткове білкове збагачення ГМ (використання білкової добавки і/або додаткового пакетика багатокomпонентного збагачувача ГМ).

Оцінка кісткового мінерального статусу. Вміст кальцію і фосфору у плазмі крові, сироваткова активність лужної фосфатази (АЛФ), концентрація остеокальцину в сироватці крові і показники сечової екскреції колагену не є діагностичними для остеопенії недоношених дітей.

На думку експертів ААП, рутинне оцінювання кісткового мінерального статусу показано лише дітям з масою тіла при народженні менше 1500 г і передбачає визначення АЛФ у хронологічному віці (ХВ) 4–5 тижнів. АЛФ > 800–1000 МО/л або клінічні ознаки переломів кісток є показанням до рентгенологічного дослідження структури трубчастих кісток, щоб виключити рахіт, і додаткового контролю (корекції) рівня споживання кальцію і фосфору. Якщо АЛФ < 800 МО/л і дитина отримує повний об'єм ЕХ, збагаченого ГМ або спеціальною сумішшю, подальші визначення АЛФ у стаціонарі не проводять.

Найбільш точно мінеральний склад кісткової тканини у недоношених і доношених немовлят визначає подвійна рентгенівська абсорбціометрія, однак її рутинне використання є проблематичним у вітчизняних установах охорони здоров'я.

Оцінка депо заліза у недоношених немовлят, яким повторно переливали еритромасу. Визначення вмісту феритину у сироватці крові показано всім недоношеним немовлятам для вирішення питання щодо призначення додаткового заліза. Важливо враховувати, що підвищений вміст феритину може бути пов'язаним із запальним процесом, а тому рекомендується паралельно оцінювати концентрацію С-реактивного білка (СРБ) у крові дитини.

Харчові потреби недоношених дітей та їх забезпечення

Харчові потреби недоношених новонароджених. Сучасна теоретична концепція адекватного харчування значно недоношених немовлят передбачає необхідність забезпечити такі темпи постнатального фізичного розвитку, які б відповідали внутрішньоутробним темпам росту плода відповідного гестаційного віку. 28-тижневий плід потроює свою масу протягом третього триместру вагітності до моменту народження у 38–40 тиж. Саме цей період є найважливішим етапом формування мозку (маса якого збільшується в 5 разів) й інших органів дитини. Водночас необхідним вважається не лише досягнення аналогічних внутрішньоутробних тем-

пів росту, а і формування фетального складу тканин значно недоношеної дитини. Тому харчові потреби передчасно народжених немовлят розраховують, беручи до уваги результати визначення відповідних показників у плодів різного строку гестації, а також особливостей кишкової абсорбції основних нутрієнтів.

Потреби у рідині є важливим показником, від якого залежить повний добовий об'єм харчування недоношеної дитини. 135 мл/кг визначають мінімальну добову потребу немовляти, яке перебуває на ентеральному харчуванні; а 200 мл/кг відповідають верхній межі. Об'єм ентерального харчування залежить від показників осмолярності грудного молока або суміші й відповідного сольового навантаження на нирки. Отже, добова кількість харчового продукту не є прямим еквівалентом власне потреб у рідині. У разі вигодовування збагаченим грудним молоком або стандартною адаптованою сумішшю для немовлят рекомендований добовий об'єм харчування становить 150–180 мл/кг. Але деякі діти для забезпечення харчових потреб можуть вимагати призначення більшого об'єму. Використання спеціальної суміші для передчасно народжених немовлят дозволяє забезпечувати підвищені харчові потреби за умови споживання мінімального об'єму рідини ентерально.

Забезпечення енергією. Рекомендації щодо забезпечення енергією визначаються внутрішньоутробними показниками засвоєння нутрієнтів і росту плода, але з урахуванням позаутробного середовища, а також відмінностей за рівнем споживання нутрієнтів і особливостями метаболізму між плодом і новонародженим. Потреби в енергії недоношеної дитини, яка не має значних медичних проблем, залежать від її гестаційного (коригованого) віку (зменшуються зі збільшенням віку); сукупного дефіциту нутрієнтів (затримка розвитку); порушень складу тканин, а також від енергетичних втрат у стані спокою. Для синтезу нових тканин потрібно не лише забезпечення енергією, а і певний мінімальний рівень споживання насамперед білків, а також інших нутрієнтів. Тому підтримання адекватного білково-енергетичного співвідношення є не менш важливим, ніж належне забезпечення калоріями.

Мінімальна потреба дитини з дуже малою масою в енергії в першу добу 45–55 ккал/кг/добу, а протягом першого тижня життя становить 70–80 ккал/кг/добу. Цей показник збільшується до 110–135 ккал/кг/добу у період досягнення СВ 38 тижня або маси тіла 2000 г (період стабілізації), після чого зменшується до 100–120 ккал/кг/добу. Немовлята, замалі до строку гестації, потребують більше енергії (у межах зазначеного діапазону), ніж діти з нормальним внутрішньоутробним розвитком. За умови

досягнення величини співвідношення між білками і калоріями $> 3\text{--}3,6$ г білка/100 ккал для фізіологічного збільшення «пісної» маси тіла дитини може бути достатнім споживання > 100 ккал/добу. Щоденне споживання приблизно 120–140 ккал/кг вважається ідеальним для задоволення метаболічних потреб здорових недоношених дітей і забезпечення темпів росту, що відповідають внутрішньоутробним. Таке споживання нині рекомендується всіма професійними педіатричними організаціями й експертними комітетами. На відміну від білків, відсутні об'єктивні докази того, що забезпечення більшою кількістю калорій може покращити майбутні показники здоров'я і розвитку значно недоношених немовлят. Споживання будь-якою передчасно народженою дитиною > 140 ккал/добу може спричинювати утворення надлишкової жирової тканини, а тому не рекомендується.

Забезпечення білками. Емпіричні дані свідчать, що досягнути внутрішньоутробних темпів росту можна за умови споживання щонайменше 3 г/кг/добу білків, причому, збільшення маси дитини продовжує прямо пропорційно залежати від рівня споживання білків до досягнення показника 3,5 г/кг. Збільшення маси тіла за рахунок підвищеного забезпечення калоріями (рівень споживання білків $< 3\text{--}3,5$ г/кг/добу) супроводжується патологічним формуванням жирової тканини, чого не буває під час внутрішньоутробного розвитку. Враховуючи наявність дефіциту білків, практично у всіх найменших недоношених немовлят на момент досягнення повного об'єму ентерального харчування, відповідні потреби можуть становити 3,5 г/кг/добу. Після досягнення дитиною СВ 38 тижнів або маси тіла 2000 г потреба в білках зменшується приблизно до 2 г/кг/добу.

Забезпечення жирами. Споживання жирів забезпечує недоношеним дітям більшу частину їхньої потреби в енергії, незамінних поліненасичених жирних кислотах і жиророзчинних вітамінах. Кількість і склад харчових жирів впливають і на особливості росту, і на склад тканин організму. Від наявності і метаболізму довголанцюгових поліненасичених жирних кислот безпосередньо залежать функції клітинних мембран і формування біологічно активних ейкозаноїдів. Сіра речовина мозку та сітківка ока особливо багаті на довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти, а складні нейронні функції пов'язані з енергопостачанням і складом харчових жирних кислот.

Враховуючи щоденне відкладення жиру в тканинах плода в кількості приблизно 3 г/кг, втрати від недостатнього всмоктування жирів на рівні 10–40%, а також втрати від неминучого окиснення і перетворення погли-

нутих тригліцеридів близько 15%, мінімальне споживання жирів має становити від 3,8 до 4,0 г/кг/добу.

Комітет з харчування ESPGHAN і Експертний комітет Відомства з наукових досліджень США відповідно встановили верхню межу споживання жирів на рівні 6,0 г/100 ккал (54% енергії) і 5,7 г/100 ккал (51% енергії), які є подібними до максимального рівня споживання у разі вигодовування грудним молоком. Хоча деяким немовлятам з обмеженим споживанням рідини та їжі для забезпечення потреб в енергії може бути необхідним споживання більшої кількості жиру, для більшості недоношених дітей відповідна норма споживання жирів становить від до 4,0 г/кг/добу або від 4,4 до 6,0 г/100 ккал (40–55% енергії). Вміст середньооланцюгових тригліцеридів в молочних сумішах для недоношених дітей, якщо вони додаються, має становити до 40% від загального вмісту жиру.

Забезпечення вуглеводами. Вуглеводи є важливим джерелом енергії для організму дитини. Глюкоза — основний вуглевод, що циркулює у крові, і незамінний енергетичний субстрат для мозку. Вона є також важливим постачальником вуглецю для нового синтезу жирних кислот і кількох замінних амінокислот. Верхню межу споживання вуглеводів розраховують як еквівалент глюкози від загальних витрат енергії за вирахуванням енергії споживання мінімально необхідної кількості білків та жирів. Рекомендований максимальний вміст вуглеводів у суміші для недоношених дітей (глюкоза або еквівалентні в харчовому значенні ди-, оліго- і полісахариди) становить 12,0 г/100 ккал. Мінімальну норму споживання вуглеводів визначають з урахуванням енергетичних потреб мозку й інших глюкозо-залежних органів, а також необхідності звести до мінімуму незворотні втрати білка й азоту шляхом обмеження глюконеогенезу і запобігання кетозу. Мінімальний рекомендований вміст вуглеводів у молочних сумішах для недоношених дітей становить 10,5 г/100 ккал (глюкоза або еквівалентні в харчовому значенні ди-, оліго- або полісахариди).

Продукти ентерального харчування значно недоношених немовлят

Зціджене грудне молоко. Грудне молоко (ГМ), зціджене матір'ю, є пріоритетним продуктом харчування для недоношеної дитини. Продемонстровані численні коротко- і довгострокові переваги вигодовування недоношених немовлят ГМ, включаючи кращу толерантність до ЕХ, менший ризик НЕК, пізнього сепсису і важкої ретинопатії, а також кращий неврологічний розвиток. Кращі результати неврологічного розвитку пов'язані не лише з виключним, а й з переважним годуванням ГМ.

Позитивний вплив годування материнським молоком реалізується не лише на етапі перебування у відділенні інтенсивної терапії, але виявля-

ється і пізніше вірогідним зменшенням кількості повторних госпіталізацій, яких потребують такі недоношені діти протягом року після первинної виписки з лікарні. Довгострокові спостереження за недоношеними дітьми також свідчать, що вигодовування грудним молоком вірогідно пов'язано з меншою загальною частотою метаболічного синдрому, а в підлітковому віці — з нижчим артеріальним тиском, меншими концентраціями ліпопротеїдів низької щільності у крові, а також покращеним метаболізмом лептину та інсуліну.

Усіх матерів, які народили передчасно, потрібно консультувати і підтримувати у бажанні і зусиллях зціджувати власне молоко, щоб годувати свою дитину. Допомогти вирішити це завдання може консультант з грудного вигодовування. Зціджування слід розпочинати якомога скоріше після пологів, щоб забезпечити можливість почати годування немовляти молозивом. Пізніше зціджувати молоко потрібно кожні 2–3 години, що дозволить годувати дитину виключно грудним молоком і сприятиме підтриманню лактації.

Зціджування молока потрібно здійснювати відповідно до рекомендацій, викладених у Протоколі медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Нині в Україні ще не розроблені нормативи використання донорського грудного молока.

Доведено теоретичну можливість передачі різноманітних мікроорганізмів (бактерій, вірусів і паразитів) через ГМ дитині. Водночас лише кілька з них можуть створювати для недоношеного новонародженого потенційний ризик, що перевищує користь від годування ГМ. Відповідними протипоказаннями до годування ГМ в розвинених країнах є інфекції матері, спричинені вірусом імунодефіциту людини або Т-клітинним лімфотропним вірусом типу I або II, активний туберкульоз, не лікований бруцельоз або бактеріємія матері, пов'язана з вірулентним мікроорганізмом.

Відсутні будь-які дані на користь рутинного бактеріологічного дослідження ГМ, а тому таке дослідження не рекомендується.

Важливість і користь рутинного вигодовування грудним молоком недоношених немовлят, які народились від серопозитивних до цитомегаловірусу матерів, переважають ризик виникнення у них клінічно явної хвороби. Водночас відсутні повідомлення про будь-які віддалені негативні неврологічні наслідки такої клінічної практики. Замороження зменшує кількість вірусів у ГМ, проте не знищує їх повністю. Знезараження ГМ за допомогою тривалої (62,5 °C протягом 30 хв) або короткочасної

(72 °C протягом 5–10 с) пастеризації, знищує віруси, проте також руйнує біологічно активні речовини і нутрієнти в молоці.

Отже, враховуючи наведені дані, для рутинного харчування всіх недоношених немовлят потрібно надавати перевагу нативному материнському молоку.

Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят). Грудне молоко є пріоритетним продуктом харчування для передчасно народжених дітей, однак, якщо грудного молока не вистачає або його використання є неможливим з будь-яких причин, призначення значно недоношених дитині (строк гестації — менше 34 тижнів і/або маса тіла при народженні менше 1750 г) спеціальної суміші для недоношених (маловагових) немовлят є єдиною належною опцією харчування у стаціонарі.

Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят за своїм складом відповідають харчовим потребам, насамперед, значно недоношених дітей, містять більше калорій, білка, мінералів і вітамінів порівняно з грудним молоком або стандартною адаптованою сумішшю для немовлят, а також збагачені додатковими біологічно активними компонентами.

Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят різних компаній-виробників відрізняються за складом (насамперед, за загальним вмістом білка і наявністю частково гідролізованого білка). Порівняльні дослідження не виявили істотних відмінностей за толерантністю до ЕХ і показниками фізичного розвитку між групами значно недоношених новонароджених, яких годували сумішами з частково гідролізованим або цільним білком. Але використання спеціальних сумішей, які містять більше білка, забезпечує кращі показники постнатального фізичного розвитку значно недоношених немовлят. Можна використовувати білкову добавку, щоб збільшити вміст білка у суміші і забезпечити відповідні потреби дитини.

Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят використовують переважно у стаціонарі. Відповідно до Європейських рекомендацій (2004) у харчуванні недоношених і маловагових немовлят у стаціонарі з міркувань мікробіологічної безпеки пріоритет потрібно надавати стерильним рідким і готовим до використання сумішам промислового виробництва. Вдома використовують порошкові суміші з суворим дотриманням необхідних вимог їх приготування.

Показанням для призначення порошкової суміші такого типу після виписки дитини додому може бути затримка ПФР, яка не коригується іншими харчовими утручаннями. За наявності показань (стійка значна затримка ПФР, незважаючи на годування виписною сумішшю), году-

вання сумішшю такого типу може продовжуватись після виписки значно недоношеної дитини додому до досягнення нею СВ 40 тижнів або маси тіла 2,5–3,0 кг.

Виписні (збагачені) суміші для недоношених (маловагових) немовлят. Виписні (збагачені) суміші призначені для штучного харчування недоношених (маловагових) немовлят з підвищеними харчовими потребами (насамперед, значно недоношених дітей із затримкою ПФР) після виписки зі стаціонару. Водночас вищі, ніж у доношених дітей, харчові потреби зберігаються після виписки зі стаціонару у більшості передчасно народжених дітей.

Порівняно зі стандартними адаптованими сумішами для немовлят такі продукти харчування містять більше енергії, білка, мікронутрієнтів і вітамінів, а також біологічно активні речовини, споживання яких дозволяє забезпечити кращі темпи ПФР. Але виписні (збагачені) суміші мають меншу «харчову щільність», ніж спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят, що дозволяє уникнути надмірного споживання основних нутрієнтів й енергії.

Виписні (збагачені) суміші переважно використовують в амбулаторних умовах для вигодовування недоношених (маловагових) немовлят із затримкою ПФР. Але за наявності показань (забезпечення індивідуальних харчових потреб, затримка ПФР) їх можна призначати і в стаціонарі. Зокрема, якщо є потреба використати таку суміш після виписки дитини додому, доцільно розпочати її призначення в стаціонарі.

Елементні суміші з повним гідролізом білка. Елементна суміш немає алергенних властивостей оскільки містить 100% вільних замінних і незамінних амінокислот. До її складу також входять жири, які легко засвоюються, вуглеводи, вітаміни і мінерали. У суміші немає білків коров'ячого молока, глютену, лактози, фруктози, сахарози. Вона є лікувальним продуктом харчування з доведеною ефективністю у терапії важких форм алергії у немовлят. Але доказів ефективності і безпечності цього типу сумішей для значно недоношених немовлят зі зниженою толерантністю до ентерального харчування (ЕХ) недостатньо.

Водночас в окремих ситуаціях з незрозумілих причин значно недоношені немовлята, які не переносять спеціальну суміш для недоношених (маловагових) немовлят, суміш зі значно гідролізованим білком і навіть материнське молоко, толерують елементну суміш. Отже, потребу використати цей продукт харчування слід мати на увазі в нестандартних ситуаціях тривало зниженої толерантності до ЕХ. Проте потрібно враховувати, що елементна суміш має важливі обмеження стосовно забезпечення

підвищених харчових потреб значно недоношених новонароджених, особливо в білках, натрії і кальції. У разі тривалого (довше 1–2 тижнів) використання виключно цього продукту харчування у дітей, народжених зі строком гестації менше 34 тижнів і масою тіла менше 1750 г, слід додатково призначати щонайменше 2 ммоль/кг/добу натрію, 1,5 ммоль/кг/добу кальцію, 1 ммоль/кг/добу фосфату, полівітамінні препарати і залізо.

Збагачення грудного молока. Хоча молоко жінок, які народили передчасно, має вищу енергетичну щільність і містить вищі концентрації білка, натрію, цинку і кальцію, ніж молоко породіль, які доносили вагітність, його споживання, як правило, не забезпечує підвищених харчових потреб найменших новонароджених. Значно недоношені немовлята, яких годують незбагаченим грудним молоком, повільніше ростуть, що визначає ризик віддалених неврологічних наслідків. Крім цього, за таких умов частіше виникають дефіцитні захворювання, наприклад, дефіцит кальцію-фосфору («остеопенія») або дефіцит цинку.

Отже, рекомендується збагачувати ГМ для всіх немовлят, які народились при строку гестації менше 32 тижнів, і за додатковими показаннями — для дітей зі строком гестації 32–36 тижнів. Збагачення здійснюють, додаючи до ГМ спеціальний збагачувач (рекомендовано) або порошок спеціальної суміші для недоношених немовлят (можливо).

Доведено ефективність і безпеку використання у недоношених дітей і стандартного мультикомпонентного збагачувача (забезпечує додаткове споживання енергії, білка, мінералів, вітамінів тощо) і білкової добавки (містить переважно білок), за допомогою якої, за потреби, можна додатково підвищити вміст білка у вже стандартно збагаченому молоці або спеціальній суміші. Необхідність додаткового збагачення молока або суміші білком визначається високою харчовою потребою екстремально недоношених немовлят у білках.

Збагачення ГМ додаванням порошку спеціальної суміші для недоношених немовлят передбачає проведення додаткових розрахунків кінцевого вмісту основних нутрієнтів у збагаченому ГМ з використанням даних, наведених у додатках 1–3. Стандартно додають 4 г суміші на 100 мл молока. Враховуючи незбалансованість і невідповідність складу суміші для збагачення ГМ, застосування цього методу за наявності спеціальних збагачувачів ГМ не рекомендується. Альтернативою може бути заміна 1–2 годувань на добу спеціальною сумішшю.

Додавання до грудного молока стандартної рекомендованої кількості мультикомпонентного збагачувача збільшує вміст білка у середньому на 0,9–1,1 г/100 мл молока залежно від збагачувача, який використовується.

Проте цієї кількості білка, як правило, недостатньо, щоб забезпечити потреби значно недоношених дітей після 1–2 тижнів лактації. З «фізіологічним» зменшенням концентрації білка у ГМ протягом лактації споживання білка зі стандартно збагаченим ГМ стає все більш неадекватним, що вважають однією з основних причин затримки ПФР. Забезпечення потреби в білках ускладнюється не лише непостійністю, а й відмінностями складу грудного молока у різних жінок.

Необхідного рівня споживання білка значно недоношеною дитиною можна досягнути, визначивши і відповідно скоригувавши його вміст у ГМ. Було показано, що таке «цільове збагачення» є ефективним, щоб забезпечити адекватне споживання й уникнути введення надмірної кількості білка. Крім того, цільове збагачення забезпечує оптимізоване споживання не лише білка, а й всіх макронутрієнтів. Водночас цільове збагачення є непрактичним, оскільки вимагає наявності спеціального обладнання, що суттєво обмежує його використання.

Іншим методом досягнення потрібного рівня споживання білка є «регульоване збагачення» ГМ. Суть цього методу полягає у покроковому додаванні до стандартно збагаченого ГМ білкового або мультикомпонентного збагачувача з моніторингом концентрації азоту сечовини у крові, щоб уникнути надмірного споживання білка. 0,5 г білкової добавки або додатковий пакетик збагачувача призначають, якщо рівень сечовини в крові є менше ніж 3,21 ммоль/л. Регульоване збагачення ГМ з використанням білкової добавки є оптимальним, оскільки дозволяє уникнути надмірного споживання інших нутрієнтів. Регульоване збагачення також є ефективним у підвищенні рівня споживання білка і забезпеченні кращого фізичного розвитку значно недоношених немовлят.

Сьогодні немає консенсусу щодо того, якому з цих двох методів слід надавати перевагу. Водночас кількість білка, яку додають до ГМ зі стандартним мультикомпонентним збагачувачем, є недостатньою, а тому потрібно використовувати додаткове збагачення білком, щоб забезпечити відповідні харчові потреби значно недоношених дітей.

Не існує стандартів або даних, які визначали б оптимальний момент початку збагачення ГМ. У дослідженнях, які вивчали клінічну ефективність цього втручання, були значні відмінності щодо строків призначення збагачувачів — одні автори починали використовувати їх лише після досягнення толерантності повного об'єму ентерального харчування, а інші починали збагачення скоріше, після досягнення добового об'єму 100 мл/кг. Білкову добавку рекомендується застосовувати, починаючи

з 3 тижня життя, оскільки саме в цей момент вміст білка у материнському молоці починає суттєво зменшуватись.

Теоретична небезпека, пов'язана з використанням збагачувачів, зниження толерантності до збагаченого продукту, підвищення його осмоляльності, а відповідно і теоретичне підвищення ризику НЕК. Саме тому збагачення здійснюють поступово.

Існують теоретичні обґрунтування і докази безпеки застосовування збагачувачів до досягнення добового об'єму харчування 100 мл/кг. Сьогодні рекомендується розпочинати збагачення після досягнення добового об'єму харчування 50 мл/кг, з тим, щоб забезпечити адекватне збагачення з об'ємом 100 мл/кг/добу.

Оптимізація переходу до годування через рот. Щоб полегшити перехід від годування через зонд до орального годування в оптимальні строки, доцільно постійно оцінювати відповідну готовність дитини, використовуючи нехарчове смоктання.

Можливість переходу до годування через рот ґрунтується також на стані здоров'я недоношеної дитини і рівня фізіологічної зрілості. Різні методи можуть полегшити цей процес. Перехід потрібно здійснювати, орієнтуючись, насамперед, на фізіологічну спроможність дитини їсти через рот незалежно від маси тіла і віку. Якщо стан дитини є стабільним, на що вказує відсутність ознак стійкої фізіологічної декомпенсації (наприклад, брадикардії або десатурації під час маніпуляцій, догляду тощо), вона здатна самостійно підтримувати прохідність дихальних шляхів, не маючи надлишку секрету, і демонструє здатність смоктати, її прикладання до грудей до початку годування з пляшечки може допомогти досягнути успіху з грудним вигодовуванням. Не потрібно перевіряти здатність такої недоношеної дитини смоктати з пляшечки перед прикладанням до грудей — грудне годування насправді може допомогти підтримати кращу стабільність показників оксигенації дитини завдяки меншій кількості апное під час годування. Однак потрібно враховувати, що під час грудного годування немовля з'їсть менший об'єм молока за одиницю часу.

Нехарчове смоктання. Термін «нехарчове смоктання» означає наявність у немовляти специфічної смоктальної активності, яка не супроводжується надходженням потрібної (звичайної) кількості молока у травний канал і відповідною реалізацією харчової функції. «Нехарчове» смоктання відрізняється від «харчового» за зовнішніми ознаками і функціонально. В контексті недоношених немовлят цей термін частіше використовують, щоб описати смоктальні «вправи», переважно за допомогою соски, у дитини, яка не може самостійно харчуватися через рот.

Нехарчове грудне вигодовування (яке також називають «сухим» або «рекреаційним» грудним годуванням) дозволяє матері і дитині практикувати прикладання до грудей до початку дійсного грудного вигодовування. Перш ніж прикласти немовля, мати зііджує груди. У деяких випадках дитину, прикладену до грудей, одночасно годують через зонд. Поступово мати зііджує менше молока, отже, немовля починає отримувати його під час ссання грудей і відповідно пристосовується до більшого потоку молока. Нехарчове грудне вигодовування може бути альтернативою фактичному грудному вигодовуванню у початковий період адаптації в немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, які можуть недостатньо збільшувати або втрачати масу, якщо розпочати дійне грудне вигодовування перше, ніж вони будуть повністю готові до цього. Нехарчове грудне вигодовування може також стимулювати лактацію і допомагати матері підтримувати емоційну стабільність. Нехарчове смоктання в поєднанні з додатковою оральною стимуляцією сприяє кращому формуванню відповідних навичок у дитини і зменшує тривалість госпіталізації. В одному з досліджень, в якому застосовували сенсорно-моторно-оральну стимуляцію і нехарчове смоктання, немовлят на 8 днів раніше починали годувати через рот, а також на 10 днів скоріше виписували з лікарні.

Смоктання пустушки може також поліпшувати фізіологічну стабільність і харчування недоношених новонароджених. Смоктання пустушки під час годування через зонд може заохочувати дитину розвивати «смоктальну» поведінку і бути заспокійливим.

В одному дослідженні застосування нехарчового смоктання було пов'язано зі скороченням тривалості перебування немовлят у лікарні, менш явним неспокоєм під час і після годування через зонд, а також з полегшенням переходу від годування через зонд до годування з пляшечки. Застосування нехарчового смоктання перед початком годування через соску може також сприяти позитивній зміні «харчової поведінки» дитини і кращій стабільності фізіологічних функцій під час годування. Спостереження за нехарчовим смоктанням дитини можна також використовувати для оцінки її готовності до годування через рот. З поліпшенням якості нехарчового смоктання його епізоди стають регулярнішими і тривалішими з кращою координацією смоктальних рухів. Нехарчове смоктання також може допомогти визначити немовлят з потенційними проблемами переходу на харчування через рот, однак, є лише частиною комплексу оцінювальних методів і зусиль, спрямованих на підвищення стабільності стану дитини і переходу до ефективного годування її через рот.

Полегшення прикладання до грудей. Процес переходу від годування через зонд до годування через рот може бути проблемою для матерів і їх немовлят, особливо з точки зору ефективного прикладання дитини до грудей. У деяких випадках грудне вигодовування не є проблемою, тому що грудні соски можуть «адаптуватися» до розміру рота кожної дитини. Тим не менше, для багатьох недоношених немовлят висмоктування грудей може бути складним завданням, оскільки вимагає більшої координації роботи щок і губ, ніж штучне годування. З точки зору оральної моторної кінетики грудне вигодовування є значно активнішим процесом, ніж годування із пляшечки, бо дитина повинна захоплювати сосок і стискати певні ділянки грудної залози, щоб забезпечити відтік молока.

Неможливість підтримувати ефективне захоплення соска може свідчити про створення недостатнього від'ємного тиску смоктання. Одним з можливих вирішень цієї проблеми є використання спеціальних накладок для сосків. Вони запобігають «сковзанню» немовляти з материнської груді під час пауз у смоктанні, оскільки забезпечують підтримання стабільної форми соска. В результаті ефективніше створюється від'ємний смоктальний тиск і підвищується доступність молока в накладці. Накладки допомагають немовляті підтримати потрібний тиск смоктання, поки воно не з'їсть адекватну кількість молока. Отже, вони ефективно збільшують надходження молока і подовжують тривалість грудного вигодовування. Особливо ефективними вважають нові надтонкі силіконові накладки. Після формування навичок смоктання використання цих засобів поступово припиняють.

З точки зору пошуку оптимального положення для ефективного грудного вигодовування недоношеної дитини, особливо важливою є підтримка голови. У традиційно рекомендованих положеннях дитині може бути складно утримувати сосок через слабкість мускулатури шиї. Спеціальні положення, в яких мати тримає голову немовляти своєю рукою близько до грудей, можуть допомогти забезпечити ефективне грудне вигодовування.

Використання спеціальних додаткових методів годування. Немовлят, які мають особливі потреби, можна годувати, використовуючи спеціальні методи. Для деяких матерів і немовлят це може полегшити перехід від годування через зонд до орального харчування. Один з таких методів передбачає годування дитини через трубку, прикріплену до грудної залози так, щоб її кінчик закінчувався біля соска. Хоча системи такого типу допомагають немовляті опановувати техніку смоктання, можуть виникати проблеми з їх використанням й обробкою. Пальцеве годування або году-

вання дитини невеликою кількістю молока через маленьку трубку, зафіксовану на пальці матері або медсестри, також може допомогти перейти до годування дуже маленьких або вразливих дітей через рот. Може вимагати корекції швидкість потоку молока (суміші), щоб захистити дихальні шляхи дитини під час годування. Цього можна досягнути, використовуючи соску з малим отвором або періодичне годування. Стратегії періодичного годування можуть поліпшити безпеку використання пляшки, коли потік молока занадто великий. Тимчасово припинити годування можна, видаливши або нахиливши пляшку, щоб блокувати потік молока після певної кількості смоктальних рухів або у відповідь на зміни поведінки немовляти. Використання сосок з малим отвором може сприяти виникненню пауз під час смоктання немовляти, але також може призводити до швидкої втоми і зменшення кількості спожитого молока (суміші). Щоб поліпшити координацію смоктання-ковтання-дихання під час годування грудьми, матері можуть періодично видаляти сосок з рота немовляти, щоб забезпечити останньому можливість вільно дихати. Щоб збільшити потік молока до рота немовляти часто використовують також підтримку щок і щелепи, проте це треба робити обережно, тому що дитина може бути надто незрілою, щоб проковтнути більшу кількість молока. Як правило, підтримувати щок і щелепу слід тільки тоді, коли немовля інакше нездатне самостійно висмокати адекватну кількість молока, як це роблять, наприклад, за наявності «вовчої пащі» або значної м'язової гіпотонії. Сповивання на час годування підтримує загальну фізичну організацію, зменшуючи зовнішні рухи і концентруючи увагу дитини на годуванні. Режим годування недоношених дітей має бути індивідуальним і залежати від поведінки і реакції дитини на годування. Зокрема, потрібно уважно стежити за появою явних або прихованих ознак стресу і відповідно коригувати або зупиняти годування.

*Лекція підготовлена за матеріалами
Клінічної настанови та уніфікованого клінічного протоколу
«Ентеральне харчування недоношених немовлят», 2016 р.*

Список використаних джерел

1. Early versus late nutrition support in premature neonates with respiratory distress syndrome / M.—Y. Ho, Y.—H. Yen, M.—C. Hsieh [et al.] // *Nutrition*.— 2003.— V.19.— P. 257–260.
2. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A. Fanaroff, B.J. Stoll, L.L. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2007.— V.196.— P. 147.e1–147.e8.
3. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey / D.M. Hans, M. Pylipow, J.D. Long [et al.] // *Pediatrics*.— 2009.— V.123.— P. 51–57.
4. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // *JPGN*.— 2010.— V.50.— P. 85–91.
5. Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines / Ed. by R.C. Tsang, R. Uauy, B. Koletzko, S.H. Zlotkin.— 2nd ed.— Cincinnati: Digital Educational Publishing, 2005.— 409 p.
6. Edmond K. Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review / K. Edmond, R. Bahl.— World Health Organization, 2006.— 121 p.
7. Neonatal nutrition and consequences on adult health / C. DesRobert, R. Lane, N. Li, J. Neu // *NeoReviews*.— 2005.— V. 6.— P.e211–e219.
8. Lapillonne A. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes / A. Lapillonne, I.J. Griffin // *J. Pediatr*.— 2013.— V.162.— P.S7–16.
9. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice / W.E. Corpeleijn, M.J. Vermeulen, C.H. van den Akker, J.B. van Goudoever // *Ann. Nutr. Metab.*— 2011.— V. 58 (suppl. 1).— P. 20–29
10. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants / R.A. Ehrenkranz, N. Younes, J.A. Lemons [et al.] // *Pediatrics*.— 1999.— V.104.— P. 280–289.
11. Embleton N.E. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N.E. Embleton, N. Pang, R.J. Cooke // *Pediatrics*.— 2001.— V.107.— P. 270–273.
12. Ziegler E.E. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant / E.E. Ziegler // *Ann. Nutr. Metab.*— 2011.— V.58 (suppl. 1).— P. 8–18.
13. Neu J. Myths and dogmas in neonatal gastroenterology and nutrition / J. Neu // *NeoReviews*.— 2007.— V.8.— P.e485–490.
14. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus / R. Clyman, A. Wickremasinghe, N. Jhaveri [et al.] // *J. Pediatr*.— 2013.— V.163.— P. 406–411.
15. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial / A. Leaf, J. Dorling, S. Kempley [et al.] // *Pediatrics*.— 2012.— V.129.— P.e1260–e1268.
16. Guidelines for feeding very low birthweight infants / S. Dutta, B. Singh, L. Chessell [et al.] // *Nutrients* 2015, 7, 423–442
17. Torrazza R.M. Evidence-based guidelines for optimization of nutrition for the very low birthweight infant / R.M. Torrazza, J. Neu // *NeoReviews*.— 2013.— V. 14.— P.e340–349.
18. Minimal enteral nutrition / S. Mishra, R. Agarwal, M. Deorari, V.K. Paul.— AIIMS-NICU protocols.— New Delhi, 2008.— режим доступу: www.newbornwhocc.org
19. Scientifically based strategies for enteral feeding in premature infants / L.A. Parker, J. Neu, R.M. Torrazza, Y. Li // *NeoReviews*.— 2013.— V. 14.— P.e350–359.
20. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries.— World Health Organization, 2011.— 51 p.

21. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. // In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. Karger: Basel; 2014. pp. 201–214.
22. Strodtbeck F. The pathophysiology of prolonged periods of no enteral nutrition or nothing by mouth / F. Strodtbeck // Newborn & Infant Nursing Reviews.— 2003.— V.3.— P. 1–12.
23. Lucas A. Gut hormones and 'minimal enteral feeding' / A. Lucas, S.R. Bloom, A. Aynsley-Green // Acta Paediatr Scand.— 1986.— V.75.— P. 719–723
24. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method / R. J. Schanler, R. J. Shulman, C. Lau [et al.] // Pediatrics.— 1999.— V.103.— P. 434–439.
25. McClure R. J. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding / R.J. McClure, S. J. Newell // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.— 2000.— V.82.— P.F29–F33.
26. McClure R. J. Trophic feeding of the preterm infant / R.J. McClure // Acta Paediatr. Suppl.— 2001.— V.90.— P. 19–21.
27. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants / O. Flidel-Rimon, S. Friedman, E. Lev [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.— 2004.— V.89.— P.F289–F292.
28. Morgan J. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants / J. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // Cochrane Database of Systematic Reviews.— 2013.— Issue 3.— Art. No.: CD000504.
29. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis / E. M. Fallon, D. Nehra, A. K. Potemkin [et al.]; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors // J. Parenter. Enteral Nutr.— 2012.— V.36 (5).— P. 506–523.
30. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD001970.
31. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD001241.
32. Kuschel CA, Harding J.E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1.
33. Kuschel C. A., Harding J.E. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.
34. Morley R., Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7,5–8 y of age in preterm children. American Journal of Clinical Nutrition, 2000, 71:822–828.
35. Lucas A. et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. Lancet, 1990, 335:1477–1481.
36. Lucas A., Morely R., Cole T.J. Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient // British Medical Journal, 1998, 317:1481–7.
37. Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1.
38. Premji S. S. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams / S. S. Premji, L. Chessell // Cochrane Database Syst Rev.— 2011.— Issue 11.

39. Watson J, McGuire W. Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2.
40. Dawson JA, Summan R, Badawi N, Foster JP. Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of premature and low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11.
41. Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice.— 2nd edition with changes.— World Health Organization, 2009.— 175 p.
42. Flint A, New K, Davies MW. Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.
43. Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants // C. T. Collins, M. Makrides J. Gillis, A.J. McPhee // Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.
44. State of the art and recommendations Kangaroo mother care: application in a high-tech environment / K. H. Nyqvist and an Expert Group of the International Network on Kangaroo Mother Care // Acta Pædiatrica.— 2010.— V.99.— P. 812–819.
45. Conde-Agudelo A. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants / A. Conde-Agudelo, J. M. Belizán, J. Diaz-Rossello // Cochrane Database of Systematic Reviews.— 2011.— Issue 3.— Art. No.: CD002771.
46. Pinelli J. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants / J. Pinelli, A. J. Symington // Cochrane Database of Systematic Reviews.— 2005.— Issue 4.— Art. No.: CD001071.
47. McCormick FM, Tosh K, McGuire W. Ad libitum or demand/semi-demand feeding versus scheduled interval feeding for preterm infants // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.— Issue 2.
48. Moore T. A. Feeding intolerance: a concept analysis / T. A. Moore, M. E. Wilson // Adv. Neonatal Care.— 2011.— V.11.— P. 149–154.
49. Carter B. M. Feeding intolerance in preterm infants and standard of care guidelines for nursing assessments / B. M. Carter // Newborn & Infant Nursing Reviews.— 2012.— V.12.— P. 187–201.
50. Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahrenstich H, et al. The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2002;109 (3):457–459.
51. Feeding of low birth weight infants / M. J. Sankar, R. Agarwal, S. Mishra [et al.] // AIIMS-NICU protocols, 2008.— режим доступу: www.newbornwhocc.org
52. Groh-Wargo S. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit / S. Groh-Wargo, A. Sapsford // Nutrition in Clinical Practice.— 2009.— V.24.— P. 363–376.
53. Shulman RJ, Ou CN, Smith EO. Evaluation of potential factors predicting attainment of full gavage feedings in preterm infants. Neonatology. 2011;99(1):38–44
54. Neu J. Necrotizing enterocolitis / J. Neu, W. A. Walker // N. Engl. J. Med.— 2011.— V.364.— P. 255–264.
55. Szajewska H. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas // J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2007, 45: S183
56. Tan-Dy C. R. Y., Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD004591.

57. Ng E., Shah V.S. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001815.
58. Young T.E. Pharmacology review: pharmacologic treatment of feeding intolerance in neonates / T.E. Young // *NeoReviews*.— 2010.— V.11.— P.e139-e143.
59. Does the use of glycerin laxatives decrease feeding intolerance in preterm infants? / V. Shah, N. Chirinian, S. Lee; EPIQ Evidence Review Group // *Paediatr. Child. Health*.— 2011.— V.16(9).— P.e68-e70.
60. Fanaro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants / S. Fanaro // *J. Maternal-Fetal and Neonat. Medicine*.— 2012.— V.25(S4).— P. 54–56.
61. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant / J. Bhatia, I. Griffin, D. Anderson [et al.] // *J. Pediatr*.— 2013.— V.162.— P.S48-S55.
62. Rao R. Iron therapy for preterm infants / R. Rao, M.K. Georgieff // *Clin. Perinatol*.— 2009.— V.36.— P. 27–42.
63. Doyle J.J. Neonatal blood disorders / J.J. Doyle, A. Zipursky // *Effective care of the newborn infant* / Ed. by J.C. Sinclair, M.B. Bracken.— Oxford, UK: Oxford University Press, 1992.— P. 425–453.
64. Friel JK, Andrews WL, Aziz K, Kwa PG, Lepage G, L'Abbe MR. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants // *J. Pediatr* 2001;139:254–60.
65. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams // *Pediatrics* 2000;106:700–706.
66. Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stolz SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier // *Pediatrics* 2004;114: e699–706.
67. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants / S.A. Abrams and the Committee on Nutrition AAP // *Pediatrics*.— 2013.— V.131.— P.e1676-e1683.
68. Nutritional needs of the micropreterm infant / D. Tudehope, M. Fewtrell, S. Kashyap, E. Udaeta // *J. Pediatr*.— 2013.— V.162.— P.S72–80.
69. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge / A. Lapillonne, D.L. O'Connor, D. Wang, J. Rigo // *J. Pediatr*.— 2013.— V.162.— P.S90-S100.
70. Moyer-Mileur L.J. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why / L.J. Moyer-Mileur // *Semin. Perinatol*.— 2007.— V.31.— P. 96–103.
71. Koo W.W.K. Body composition in neonates: relationship between measured and derived anthropometry with dual energy X-ray absorptiometry measurements / W.W.K. Koo, J.C. Walters, E.M. Hockman // *Pediatr. Res*.— 2004.— V. 56.— P. 694–700.
72. Rao S.C. Growth curves for preterm infants / S.C. Rao, J. Tompkins // *Early Human Development*.— 2007.— V.83.— P. 643–651.
73. Bhatia J. Growth curves: how to best measure growth of the preterm infant / J. Bhatia // *J. Pediatr*.— 2013.— V.162.— P.S2-S6.
74. WHO Child Growth Standards / Ed. by M. de Onis, C. Garza, A.W. Onyango, R. Martorell // *Acta Paediatrica*.— 2006.— V. 450.— P. 1–101.
75. Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // *BMC Pediatrics*.— 2013.— V.13.— P. 59–72.

76. UK-WHO growth charts [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://www.rcpch.ac.uk/Research/UK-WHO-Growth-Charts>
77. Griffin I. J. Nutritional assessment in preterm infants / I. J. Griffin // Nutrition support for infants and children at risk / Ed. by R. J. Cooke, Y. Vandenplas, U. Wahn.— Nestlé Nutr Workshop Ser. Pediatr. Program.— 2007.— V.59.— P. 177–192.
78. Embleton N. D. Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition / N. D. Embleton, R. J. Cooke // Pediatr Res 2005;58:855–860.
79. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth / R. Cooke, N. Embleton, J. Rigo [et al.] // Pediatr. Res.— 2006.— V.59.— P. 265–270.
80. Arslanoglu S. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need / S. Arslanoglu, G. E. Moro, E. E. Ziegler // J. Perinatol.— 2009.— V.29.— P. 489–492.
81. Clinical report diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer and the Committee on Nutrition AAP // Pediatrics.— 2010.— V.126 — P. 1040–1050.
82. Vlaardingerbroek H. Initial nutritional management of the preterm infant / H. Vlaardingerbroek, J. B. van Goudoever, C. van den Akker // Early Human Development.— 2009.— V.85.— P. 691–695.
83. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. ESPGAN Committee on Nutrition / P. J. Aggett, F. Haschke, W. Heine [et al.] // Acta Paediatr. Scand.— 1991.— V.80.— P. 887–896.
84. Klein C. J. Nutrient requirements for preterm infant formulas / C. J. Klein // J. Nutr.— 2002.— V.132.— P. 395S–577S.
85. Heiman H, Schanler RJ. Enteral nutrition for premature infants: The role of human milk // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2007;12:26–34
86. Bhatia J. Human milk and the premature infant / J. Bhatia // Ann. Nutr. Metab.— 2013.— V.62, S.3.— P. 8–14.
87. AAP Policy Statement. Breastfeeding and the use of human milk / Section on Breastfeeding // Pediatrics.— 2012.— V.129.— P. e827–e841.
88. Tudehope D. I. Human milk and the nutritional needs of preterm infants / D. I. Tudehope // J. Pediatr.— 2013.— V.162.— P. S17–25.
89. Singhal A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials / A. Singhal, T. J. Cole, A. Lucas // Lancet.— 2001.— V.357.— P. 413–419.
90. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition — implications for the preterm infant / A. Lucas // J. Perinatol.— 2005.— V.25, S.2.— P. S2–S6.
91. Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною / Р. О. Моисєнко, В. Б. Педан, Н. Я. Жилка та ін. // Наказ № 152 МОЗ України від 04.04. 2005 р.— Київ, 2005.— 29 с.
92. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review / S. Kurath, G. Halwachs-Baumann, W. Müller, B. Resch // Clin. Microbiol. Infect.— 2010.— V.16.— P. 1172–1178.
93. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing / K. Hamprecht, J. Maschmann, D. Müller et al. // Pediatr. Res.— 2004.— V.56.— P. 529–535.
94. Klein C. J. Nutrient requirements for preterm infant formulas / C. J. Klein, editor // J. Nutr.— 2002.— V.132.— P. 395S–1577S.

95. Growth in preterm infants fed either a partially hydrolyzed whey or an intact casein/ whey preterm infant formula / K.N. Florendo, B. Bellflower, A. van Zwol, R.J. Cooke // J. Perinatol.— 2009.— V.29.— P. 106–111.
96. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the microbiological risks in infant formulae and follow-on formulae // The EFSA Journal.— 2004.— V.113.— P. 1–35.
97. Enteral nutrition for the preterm infant // RPA Newborn Care Guidelines [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://www.sswahs.nsw.gov.au/rpa/neonatal%5Ccontent/pdf/guidelines/feeding.pdf>
98. Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier / S. Polberger, N.C.R. Räihä, P. Juvonen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.— 1999.— V.29.— P. 332–338.
99. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants / N. Rochow, G. Fusch, A. Choi [et al.] // J. Pediatr.— 2013.— V.163.— P. 1001–1007.
100. Arslanoglu S. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? / S. Arslanoglu, G.E. Moro, E.E. Ziegler // J. Perinatol.— 2006.— V.26.— P. 614–621.
101. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations / S. Arslanoglu, G.E. Moro, E.E. Ziegler, WAPM Working Group on Nutrition // J. Perinat. Med. 2010.— V.38.— P. 233–238.
102. Loui A. Growth of very low birth weight infants after increased amino acid and protein administration / A. Loui, C. Bühler // J. Perinat. Med.— 2013.— V. 41.— P. 735–741.
103. Sridhar S. Transition to oral feeding in preterm infants / S. Sridhar, S. Arguello, H. C. Lee // NeoReviews.— 2011.— V.12.— P.e141–e147.
104. Wight N.E. Managing breastfeeding in the NICU / N.E. Wight, J.A. Morton, J.H. Kim // Best medicine: human milk in the NICU.— Amarillo, TX: Hale, 2008.— P. 111–135.
105. A randomized study of the efficacy of sensory-motor-oral stimulation and non-nutritive sucking in very low birth weight infant / A. D. Rocha, M. E. Moreira, H. P. Pimenta [et al.] // Early Hum Dev.— 2007.— V.83.— P. 385–388.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ АБДОМІНАЛЬНИЙ БІЛЬ У ПЕДІАТРІЇ

О. Г. Шадрін

У практиці педіатра абдомінальний біль є однією з найпоширеніших скарг. Часто рецидивуючий біль у животі стає причиною дискомфорту і дистресу в дитини, внаслідок цього і у батьків. Але причиною абдомінального болю у животі у більшості випадків (до 90%) є неорганічні, функціональні розлади, які характеризуються багаточисельними проявами.

Хоча функціональні розлади не мають безпосередньої загрози для життя пацієнта, у дітей з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту з абдомінальним болем, а також у їхніх батьків, знижується якість життя. Діти шкільного віку зі скаргами на абдомінальний біль пропускають школу, а 10% їхніх батьків пропускають роботу.

Окремі дані наукової літератури вказують на можливість трансформації функціональних порушень, а також поєднання різних варіантів функціональних розладів шлунково-кишкового тракту.

За останні 60 років, згідно з даними ВООЗ, захворюваність на функціональні розлади травної системи зросла в 24 рази. Поширеність функціонального абдомінального болю за даними літератури становить від 0,3 до 19% (в середньому — 8,4%). Абдомінальний біль — найчастіша зі скарг у дітей при функціональних розладах травного тракту, вона змушує пацієнтів і їхніх батьків звертатися за лікарською допомогою.

Патофізіологія функціональних гастроінтестинальних розладів із абдомінальним болем

Згідно з Римськими критеріями IV перегляду функціональні гастроінтестинальні розлади визначаються як розлади взаємодії «шлунково-кишковий тракт — головний мозок», а в основі функціональних гастроінтестинальних розладів лежать поєднані морфологічні і фізіологічні відхилення, пов'язані з вісцеральною гіперчутливістю, порушеннями моторики шлунково-кишкового тракту, захисного слизового бар'єру, складу кишкової мікробіоти, імунної функції, а також з розладами центральної нервової системи.

Система «шлунково-кишковий тракт — головний мозок» є складною системою комунікації, що не лише забезпечує гомеостаз шлунково-кишкового тракту, а й має істотний вплив на емоції і когнітивні функції дитини. Її роль полягає у тому, щоб інтегрувати та контролювати функції кишківника, пов'язувати когнітивні та емоційні центри мозку з функціями кишківника, включаючи імунну відповідь, нейроендокринну регуляцію, кишкову проникність.

На клітини кишківника безпосередній вплив здійснює і кишкова мікробіота, чия роль у взаємодіях мозку і кишківника оцінена відносно нещодавно. Вплив мікробіоти на кишково-мозкову вісь може здійснюватися багатьма ланками. По-перше, за допомогою модуляції аферентних сенсорних нервів. Наприклад, бактерія *Lactobacillus reuteri* пригнічує відкриття кальційзалежних калієвих каналів, тим самим сприяє нормалізації моторики кишківника і підвищенню порога больового сприйняття.

Крім того, кишкова мікробіота може впливати на активність ентеральної нервової системи. Наприклад, шляхом утворення молекул (зокрема гістаміну, серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти, мелатоніну та ацетилхоліну), які здатні діяти як місцеві нейротрансмітери, а також шляхом створення у просвіті кишківника біологічно активної форми катехоламінів. Існують дані, відповідно до яких, лактобактерії використовують нітрит і нітрат для утворення оксиду азоту і сірководню, які здатні модулювати моторику кишківника, взаємодіючи з ванілоїдними рецепторами, задіяними в процесах сприйняття болю, на капсаїцинчутливих нервових волокнах, що в подальшому приводить до зниження больової чутливості та нормалізації моторної функції кишківника.

Деяка мікробіота здатна декарбоксилувати триптофан, перетворюючи його в серотонін — основний нейромедіатор, завдяки якому, в тому числі, може регулюватись моторна функція кишківника. Низькомолекулярні метаболіти кишкових бактерій є ще однією ланкою механізмів впливу мікробіоти кишківника на вісь «кишківник — мозок». Одним із основних продуктів метаболізму бактерій кишківника є коротколанцюгові жирні кислоти (оцтова, масляна, пропіонова). Ці кислоти здатні стимулювати симпатичну нервову систему і вивільнення серотоніну в слизових оболонках, тим самим впливаючи на пам'ять і процеси навчання.

Мікробіота може здійснювати вплив і на стан мукозального імунітету. Вивільнення біологічно активних пептидів з ентероендокринних клітин, розташованих у кишкових криптах (ліберкюнових кишкових залозах), є також прикладом механізму взаємодії мікробіоти і кишково-мозкової осі.

Очевидно, що у пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами патогенетичні механізми формування абдомінального болю є багатофакторними і до кінця невивченими, але вісцеральна гіперчутливість вважається сьогодні одним із найважливіших патофізіологічних механізмів щодо абдомінального болю. Саме завдяки механізмам вісцеральної гіперчутливості можливе формування надлишкової коригуючого відповіді — надмірно сильного скорочення та/або розтягнення стінки органу вище ноцицептивного порога.

Патогенетичною ланкою вісцеральної гіперчутливості є викид у міжклітинну рідину навколо рецепторів болю імунологічно активних і біохімічних медіаторів (наприклад, іонів водню і калію, гістаміну, серотоніну, брадикініну, простагландину). В зв'язку з цим порушуються хімічне та фізіологічне середовища, оточуючі ноцирецептори, підсилюється їх збудження. Окрім цього, посилення чутливості первинного ноцирецептора приводить до збільшення активності нейронів, що надсилають імпульсацію у синапси спинномозкових гангліїв і задніх рогів спинного мозку, які вважаються центром модуляції нормального сигналу болю.

Важливе значення у розвитку абдомінального болю мають емоційні фактори. Емоційні переживання, такі як проблеми в школі чи сварки з друзями або батьками, можуть послужити причиною епізодів болю у животі у дітей. Якщо ситуація емоційного напруження триває довго і виникає хронічний стрес, епізоди абдомінального болю стають щоденними. Індивідуальні якості особистості дитини, здатність сприймати та долати стресові ситуації, психосоціальний розвиток дитини мають великий вплив та визначають схильність до розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів.

Так, біопсихосоціальна модель пропонується як базова концепція розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів, і припускається мультифакторіальність генезу цих розладів. А основними патофізіологічними чинниками формування функціональних гастроінтестинальних розладів вважають порушення шлунково-кишкової моторики, вісцеральну гіперчутливість і психосоціальні фактори.

У результаті багатофакторності патогенезу абдомінального болю при функціональних гастроінтестинальних розладах доцільним є персональний і системний підхід при виборі стратегії терапії. При визначенні стратегії лікування необхідно спиратися на різні ланки патогенезу, зокрема рекомендації щодо зміни характеру харчування, нормалізації режиму дня та відпочинку. Обов'язковим є застосування лікарських препаратів

лише з доведеним рівнем безпеки та орієнтація на препарати з широким спектром терапевтичних можливостей.

Класифікація функціональних гастроінтестинальних розладів з абдомінальним болем (Римські критерії IV)

Виділяти функціональні розлади органів травлення в окрему групу вчені різних країн стали лише в 60-х роках минулого століття. Проте підходи до діагностики цих станів принципово відрізнялись. У вітчизняній медицині діагноз при функціональних розладах виставлявся тільки в разі відсутності органічних змін, а на перший план виходили інструментальні методи оцінки стану шлунково-кишкового тракту. На противагу цьому в зарубіжних дослідників в основі діагностики функціональних розладів знаходились клінічні методи і оцінка скарг пацієнта. Вочевидь, єдиної класифікації також не було.

Для вирішення завдань щодо вивчення патофізіологічних механізмів, що лежать в основі функціональних гастроінтестинальних розладів, для розробки і впровадження на їх основі класифікації, алгоритмів діагностики, профілактики та лікування даних станів у 80-х років минулого століття група провідних гастроентерологів світу створила громадську організацію «Римський фонд». Послідовно до цього були в подальшому організовані чотири версії Римських критеріїв (в 1994, 1999–2000, 2006, 2016 рр.).

Римські Критерії III мали істотні відмінності від попередніх версій, оскільки при їх розробці використовувались уже не консенсуси експертів, а підходи, засновані на принципах доказової медицини.

Презентація IV, підсумкової версії Римських критеріїв, де були прийняті нові визначення щодо функціональних розладів органів травлення, була проведена 22 травня 2016 р. в рамках 52-го Американського гастроентерологічного тижня у Сан-Дієго (США). Проте слід зазначити, що багато принципових положень залишилися колишніми, а внесені зміни мали переважно уточнюючий характер.

Педіатричним аспектам у класифікації Римських критеріїв IV відведено два розділи (G і H), які поділяють дві вікові групи:

G. Функціональні порушення у дітей від народження до 4 років;

H. Функціональні порушення у дітей старше 4 років.

В розділі H виділено групу функціональних розладів з абдомінальним болем (H2).

Відповідно до цієї класифікації, до функціональних гастроінтестинальних розладів з абдомінальним болем відносяться:

H2a. Функціональна диспепсія.

H2a1. Постпрандіальний дистрес-синдром.

H2a2. Синдром епігастрального болю.

H2в. Синдром подразненого кишківника.

H2с. Абдомінальна мігрень.

H2d. Функціональний абдомінальний біль, не класифікований інакше.

H2a. Функціональна диспепсія

Функціональна диспепсія — дискомфорт у верхньому відділі ШКТ, який може включати мінливе поєднання відчуттів і симптомів: епігастральний біль, переповнення після їди, здуття, нудоту, раннє насичення, відригування, які не обумовлені запаленням, метаболічними захворюваннями, анатомічними аномаліями або неопластичним процесом.

За даними опитування в США, 949 матерів стверджували, що діти відчують щотижневий біль та/або дискомфорт в 1,4% випадків, проте тільки в 0,2% скарги відповідали Римським критеріям III. В іншому американському дослідженні диспепсичні симптоми були виявлені у 5–10% підлітків.

Серед дітей із функціональною диспепсією 70% пацієнтів турбує періодично виникаючий біль.

Згідно з Римськими критеріями, до скарг при функціональній диспепсії відносять:

- біль в епігастрії, який не пов'язаний з дефекаціями;
- відчуття важкості в шлунку після їди (тобто постпрандіальне переповнення);
- раннє насичення.

Для встановлення діагнозу функціональної диспепсії необхідний один або більше з вище перелічених симптомів, які турбують принаймні 4 дні на місяць протягом принаймні 2 місяців, а після належного обстеження симптоми не можна повністю пояснити іншим медичним станом.

Виходячи з багатогранності патогенезу функціональних гастроінтестинальних розладів, можна виділити кілька можливих причин функціональної диспепсії. Основною є вісцеральна гіперчутливість, зокрема підвищена чутливість до розтягнення шлунку, зумовлена зниженням порога збудливості нейронів центральної або периферичної нервової системи. Суттєвою причиною функціональної диспепсії може стати порушення акомодатії шлунку, тобто його здатності розслаблятися у відповідь на надходження їжі). Запалення низької інтенсивності, що можливе внаслідок перенесених інфекцій, а також розвиток еозинофілії слизових обо-

лонок шлунково-кишкового тракту як наслідок алергії роблять істотний внесок у розвиток функціональної диспепсії у дітей. Важливою є і генетична схильність.

Варіантами функціональної диспепсії є постпрандіальний дистрес-синдром та синдром епігастрального болю.

H2a1. Постпрандіальний дистрес-синдром — неприємне відчуття постпрандіального переповнення, тобто відчуття важкості в шлунку після їди або відчуття раннього насичення, яке перешкоджає завершенню прийому їжі. Додатковими симптомами можуть стати здуття у верхній частині живота, постпрандіальна нудота, надмірне відригування.

Симптоми постпрандіального дистрес-синдрому з нудотою дуже подібні до симптомів функціональної нудоти (H1b1), однак відмінність у тому, що при H1b1 (функціональній нудоті) нудота виникає у будь-який час і часто не пов'язана з прийомами їжі.

H2a2. Синдром епігастрального болю — сильний, надокучливий біль, що заважає повсякденній активності, який не поширюється, не виникає в інших ділянках живота чи грудної клітки, не полегшується після дефекації чи відходження газів.

Синдром епігастрального болю може характеризуватися і відчуттям печіння в епігастральній ділянці з відсутністю загроудинного компоненту.

Синдром епігастрального болю може виникати і натще, але зазвичай викликається прийомом їжі.

Деякі діти з функціональною диспепсією мають симптоми лише епігастрального болю або лише постпрандіальний дискомфорт, у інших пацієнтів симптоми можуть поєднуватися.

До методів обстеження функціональної диспепсії належать:

1. Гастроскопія.

Згідно з висновками педіатричного комітету Римських критеріїв, проведення гастроскопії дітям для підтвердження діагнозу функціональної диспепсії вважається недостатньо обґрунтованим. Водночас у деяких дослідженнях наведені дані про те, що за наявності певних додаткових симптомів у дітей зі скаргами на диспепсію гастроскопія може бути корисною в діагностиці органічних захворювань.

До випадків, у яких гастроскопія може бути виправданою, належать:

- ознаки шлунково-кишкової кровотечі (в тому числі, позитивний аналіз на приховану кров у калі);
- абдомінальний біль, який турбує вночі;
- виразкова хвороба або інфекція *H. pylori* у сімейному анамнезі;
- біль у правому верхньому квадранті живота;

- рецидивуюче блювання;
- дисфагія;
- втрата маси тіла;
- діти старше 10 років за наявності симптомів більше 6 місяців та якщо симптоми виражені так, що порушують нормальну активність, включаючи сон.

До симптомів тривоги, що потребують посиленого діагностичного пошуку, також відносять сімейний анамнез, обтяжений хронічними захворюваннями кишківника або целиакією, параректальні захворювання, одинофагію, затримку прибавки в зрості, затримку в статевому дозріванні, нічну діарею, лихоманку неясного генезу.

2. Обстеження на *Helicobacter pylori*.

При симптомах диспепсії у дітей тест на хелікобактерну інфекцію не рекомендований. Дані метааналізу, який включив 14 досліджень, не підтвердили зв'язку *H. pylori* з абдомінальним болем у дітей.

3. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та/або прицільне сканування гепатобіліарної ділянки.

Хоча функціональна диспепсія, зокрема постпрандіальний дистрес-синдром, не пов'язаний імовірно з патологічними результатами цих методів дослідження, усе-таки ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та/або прицільне сканування гепатобіліарної ділянки рекомендуються у випадках епізодичного болю в правому верхньому квадранті живота.

4. Консультування у психолога та/або психіатра.

Дітям зі скаргами на диспепсію необхідно проводити психологічний скринінг, оскільки симптоми диспепсії можуть бути пов'язаними з тривожними розладами як у дитини, так і у членів її сім'ї.

Необхідно пам'ятати про можливість поєднання різних варіантів функціональних гастроінтестинальних розладів. Наприклад, у 33,8–70% хворих з функціональною диспепсією наявні також симптоми гастроезофагального рефлюксу. У хворих з функціональною диспепсією частота ознак синдрому подразненого кишківника становить 46%. Цікаво, що приблизно в 40% випадків функціональної диспепсії або синдрому подразненого кишківника відбувається переключення симптомів з одного з цих двох захворювань на інше протягом 12 років.

Щодо методів лікування, наразі немає доказово обґрунтованого медикаментозного лікування функціональної диспепсії для дітей.

З препаратів, що можуть бути запропоновані:

Інгібітори протонної помпи. Оскільки дослідження ефективності інгібіторів протонної помпи були успішними, комітет Римських критеріїв у педіатрії рекомендує цю групу медикаментів для дітей старшого віку та підлітків, у яких переважають скарги на абдомінальний біль.

Прокінетики (цизаприд, домперидон). Ці препарати можна розглядати для дітей з функціональною диспепсією, якщо переважають симптоми нудоти, здуття і раннього насичення.

Ципрогептадин. Ефективність і безпека ципрогептадину описана в ретроспективних дослідженнях при симптомах диспепсії у дітей. Ефективність ципрогептадину пов'язують з антисеротонінергічним механізмом, у результаті чого покращується акомодацийна здатність шлунка.

Осмотичні послаблювальні засоби. Функціональна диспепсія у дітей часто поєднується з синдромом подразненого кишківника з функціональним закрепом. Існують дані про те, що прийом осмотичних проносних засобів протягом 3 місяців полегшував випорожнення та зменшував симптоми диспепсії у таких пацієнтів.

При рефрактерних до лікування випадках у дітей з функціональною диспепсією перспективним є використання шлункової електростимуляції.

Психологічні фактори, які мають зв'язок з симптомами та впливають на динаміку функціональної диспепсії, мають бути розглянуті та оцінені на прийомі у кваліфікованих психологів та/або психіатрів. Батьки не можуть ігнорувати цю ланку лікувальних заходів. Психотерапія є етапом допомоги для дитини з функціональною диспепсією, що допоможе дитині навчитися жити з симптомами, повернутися до відвідування школи, занять у спортивних та інших секціях тощо. В деяких випадках призначаються малі дози антидепресантів (амітриптилін, іміпрамін).

Необхідно уникати вживання продуктів, які можуть провокувати симптоми: наприклад, кофеїну, гострих і жирних страв, а також застосування нестероїдних протизапальних препаратів у дітей з симптомами функціональної диспепсії.

Н2b. Синдром подразненого кишківника

Синдром подразненого кишківника (СПК) — це розлад, за якого абдомінальний біль пов'язаний з дефекацією або розладами дефекації.

Дослідження, проведене серед школярів в Колумбії та Шрі-Ланки, продемонстрували частоту СПК відповідно 4,9% и 5,4%. У США, згідно з цим опитування батьків, розповсюдженість СПК у дітей становить від 1,2% до 2,9%.

СПК виявляють у близько 25% дітей з функціональними захворюваннями органів травлення. Збільшення кількості пацієнтів з СПК відзначається у підлітковому віці. Симптоми цього захворювання зазвичай довго зберігаються і часто вагомо погіршують якість життя.

Згідно з Римськими критеріями, до критеріїв діагнозу СПК відносять:

1. Абдомінальний біль щонайменше 4 дні за місяць, асоційований хоча б з однією із наступних ознак:

- біль, пов'язаний з дефекаціями;
- біль, пов'язаний зі зміною форми (вигляду) стулу;
- біль, пов'язаний зі зміною частоти стулу.

2. У дітей з абдомінальним боєм та закрепом біль не полегшується при послабленні закрепу.

3. Після обстеження симптоми не можна повністю пояснити іншим медичним станом.

Усі вищевказані критерії мають спостерігатись протягом 2 місяців для встановлення діагнозу СПК у дітей.

Провідним у клініці СПК у дітей є синдром абдомінального болю. При цьому діти часто скаржаться на рецидивуючий, хронічний біль, який значно знижує якість життя. Для больових відчуттів при СПК характерна відсутність чіткої локалізації, відзначається тенденція до міграції болю, мінливості областей його іррадіації та інтенсивності. Лабільність є відмінною ознакою болю при СПК — відчуття печіння може змінюватись на тягнучі відчуття, спастичні або колючі болі. Біль може супроводжуватись раптовими, багаторазовими позивами до дефекації, при чому навіть при прийомі невеликої кількості їжі.

У рамках сучасної концепції, згідно з Римськими критеріями IV, СПК розглядається як розлад, пов'язаний з віссю «мозок — шлунково-кишковий тракт». Відповідно до того, які компоненти та в якій мірі задіяні у вісі «мозок — шлунково-кишковий тракт», у кожного конкретного пацієнта переважають ті чи інші симптоми: діарея, закреп, вираженість болю, психосоціальний дистрес. Вісцеральну гіперчутливість можуть індукувати психологічне напруження, ускладнення перебігу раннього дитинства, зокрема хірургічні втручання.

На відміну від дорослих, у дітей суперечливими є дані щодо ролі помірного імунного запалення слизової оболонки, наслідків гострої кишкової інфекції та порушення проникності стінки кишківника.

Як і для інших функціональних гастроінтестинальних розладів із абдомінальним боєм, при СПК грає важливу роль мікробіота. Порушення мікробіому асоціюється з виникненням абдомінального болю та

порушенням випорожнень. Роль дисбіозу в розвитку СПК підтверджує також і ефективність деяких пробіотиків при СПК у дітей. У дослідженнях на тваринах було показано, що характерний для синдрому подразненого кишківника фенотип вісцеральної гіперчутливості може бути переданий до щурів, вирощених у стерильних умовах, через мікробіоту пацієнтів з СПК. Підвищена концентрація протеаз, викликана певними видами мікроорганізмів, що живуть в кишківнику, була виявлена в зразках фекалій пацієнтів з синдромом подразненого кишківника.

Важливими в патогенезі СПК у дітей є зміни рухової активності кишківника, зокрема для пацієнтів з СПК характерні гіперкінетична відповідь кишки за умови підвищеної чутливості рецепторного апарату кишківника, а також гіперкінетична реакція кишки за умови нормальної чутливості кишкових рецепторів. При діареї у дітей з СПК відзначається прискорене переміщення вмісту по товстій кишці, частіше по проксимальним, рідше по дистальним її відділам. Для хворих СПК із закрепами також характерні зміни моторики кишки. За даними досліджень, 52% пацієнтів мали гіперсегментарний гіперкінез, це в подальшому призводить до тривалої затримки вмісту в певних сегментах кишки і уповільнення транзиту. У 36% дітей, що страждали на СПК із закрепами, відзначався дистонічний гіпо- або акінез, що є результатом порушенням тонусу стінки кишки, а також зниженням рухової функції кишки, а 12% пацієнтів мали антиперистальтичний гіперкінез.

Важливе значення у розвитку СПК надається психоемоційного стресу і нестійкості центральної нервової системи дітей до психотравмуючих факторів. СПК у сучасних умовах стає біопсихосоціальною функціональною патологією, найбільш важкі форми відзначені у дітей, які перенесли психічні та соціальні потрясіння [Drossman D. A., 2006]. Саме тому дуже важливими при розвитку СПК стають особистісні особливості хворих: діти з СПК погано пристосовуються до нових подій у житті (перші відвідування дитячого садка чи школи), дуже залежні від батьків, характеризуються схильністю до невротичних реакцій і фобічними розладами, імпульсивністю поведінки. Зазвичай при об'єктивному обстеженні пацієнтів з СПК відзначається невідповідність порушень із тяжкістю скарг, але існує співвідношення з психологічними особливостями цих дітей.

СПК у дітей поділяється на такі підтипи (подібно до СПК у дорослих):

- СПК із переважанням закрепу;
- СПК із переважанням діареї;
- змішаний тип СПК;
- СПК, некласифікований за підтипом.

У дітей з СПК із переважанням закрепу відмічається більше 25% випорожнень з консистенцією 1 або 2 типу за брістольською шкалою та менше 25% випорожнень з консистенцією 6 або 7 типу за брістольською шкалою.

При СПК із переважанням діареї у дітей більше 25% випорожнень з консистенцією за брістольською шкалою 6 або 7 типу та менше 25% випорожнень з консистенцією 1 або 2 типу за брістольською шкалою.

Змішаний тип СПК передбачає більше 25% випорожнень з консистенцією за брістольською шкалою типу 1 або 2 та більше 25% випорожнень з консистенцією за брістольською шкалою типу 6 або 7.

При СПК, некласифікованому за підтипом, спостерігається менше 25% випорожнень з консистенцією 1 або 2 типу за брістольською шкалою та менше 25% випорожнень з консистенцією 6 або 7 типу за брістольською шкалою. Слід враховувати, що підтип СПК у одного й того самого пацієнта може змінюватися із часом.

СПК з закрепами необхідно диференціювати від функціонального закрепку. При СПК з абдомінальним болем і закрепом біль не полегшується при послабленні закрепку, на відміну від функціонального закрепку.

При СПК з діареєю диференціювати цей розлад необхідно з інфекцією, мальабсорбцією, пов'язаною з непереносимістю вуглеводів, целіакією, рідше з запальними захворюваннями кишківника.

Для скринінгу та виключення активного запального процесу у кишківнику є раціональним проведення аналізу калу на фекальний кальпротектин: референтні значення цього показника залежать від реактивів, однак результат менший 50 мкг/г майже виключає активне запальне захворювання кишківника. Інколи вміст кальпротектину може незначно підвищуватись і при СПК, саме тому дітям із граничними значеннями кальпротектину необхідно виконати цей аналіз повторно.

Діагностичний тест для виключення синдрому мальабсорбції вуглеводів полягає в елімінації з раціону на 7–10 днів продуктів, які містять лактозу, фруктозу, кондитерські вироби, що містять фруктозний сироп, цукрозамінники. Якщо після такої дієти відзначається полегшення стану, це свідчить на користь синдрому мальабсорбції вуглеводів, а не СПК у дитини.

Інформативними скринінговими неінвазивними дослідженнями, які використовують при обстеженні дітей з СПК, є ультразвукові та рентгенологічні дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору і малого тазу. На сучасному етапі завдяки новим методам візуалізації можна ефективно оцінити структурно-функціональний стан усіх шарів стінки товстої кишки, оточуючих органів і тканин. Завдяки цьому

використання цих методів стало можливим для динамічної оцінки стану кишківника у дітей із СПК.

Важливими методами діагностики при СПК є ендоскопічні дослідження. Вони обов'язкові при підозрі на органічну патологію, проводяться сумісно з біопсією та гістологічним аналізом. У дитячому віці при проведенні ендоскопічних досліджень використовується загальне знеболювання, саме тому сьогодні в педіатрії актуальним стає проведення відеокапсульної ентероскопії та вузькоспектральної відеоендоскопії. Ці методи дослідження суттєво доповнюють діагностику в режимі реального часу.

Додатковими інструментальними дослідженнями є комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, доплерівське сканування судин черевної порожнини за допомогою високотехнологічних ультразвукових систем.

Велику увагу слід приділяти також обстеженню стану центральної і вегетативної нервової систем у дітей, які страждають на СПК, особливо при важкому його перебігу. Для психологічної оцінки можуть застосовуватись різноманітні опитувальники та психометричні шкали.

Додатковими відмінними ознаками СПК у дітей можуть стати:

- різноманітність та мінливість скарг;
- зв'язок з життєвими ситуаціями, особливо з психогенними факторами;
- добовий ритм скарг і самопочуття — поліпшення до вечора, відсутність скарг вночі;
- відсутнє прогресування захворювання;
- відсутність порушення маси тіла і загального вигляду пацієнта;
- спонтанність ремісій;
- нехарактерний для органічної патології перебіг хвороби;
- в анамнезі хвороби — багато обстежень, консультацій, діагнозів, госпіталізацій.

Якщо дитина скаржитись на абдомінальний біль та закрепи, слід розпочати лікування закрепу. Тоді при зникненні або полегшенні скарг на закреп і біль розглядається діагноз функціонального закрепу, а без полегшення болю при лікуванні закрепу встановлюється діагноз СПК із переважанням закрепу.

До лікувальних заходів при СПК відносять:

Пробіотики. Результати багатьох рандомізованих контрольованих досліджень показали, що застосування пробіотиків при СПК у дітей зменшує виразність симптомів СПК.

Харчові волокна. При прийомі пацієнтами з СПК гуарової камеді, що являє собою харчову добавку E412, полегшуються симптоми діареї або закреп. Застосування псиліуму (лузга насіння подорожника) призводить до зменшення больового синдрому у дітей з СПК.

Дієта. Застосування у дітей з СПК дієти, при якій виключаються продукти FODMAP (коротколанцюгові вуглеводи, які не повністю всмоктуються в тонкій кишці, призводячи до підвищеного газоутворення та постпрандіального розтягнення просвіту кишечника), сприяє зменшенню болю вже у перші 2 дні дієти.

Психотерапія. Всі діти з СПК мають пройти консультування у психолога та/або психіатра, особливо важливим є скринінг на депресивний та/або тривожний розлад і призначення відповідного лікування. Когнітивно-поведінкова терапія може бути успішно запропонована дітям із СПК.

Для лікування болю, що викликаний спазмом гладкої мускулатури товстої кишки при СПК у дітей, можуть бути ефективно використані спазмолітичні препарати, серед яких виділені наступні групи:

- спазмолітики — блокатори М-холінорецепторів, натрієвих і кальцієвих каналів:
 - селективні нейротропні препарати (антихолінергічні) — гіосцину бутилбромід, прифінію бромід;
 - міотропні неселективні спазмолітики — інгібітори фосфодієстерази 4-го типу — папаверин, д्रोтаверину гідрохлорид;
 - міотропні селективні спазмолітики: блокатори натрієвих каналів — мебеверін; блокатори кальцієвих каналів — отилонію бромід, пінаверію бромід;
- регулятори моторики кишечника: стимулятор енкефалінових рецепторів — тримебутин;
- агоністи 5-HT₄ серотонінових рецепторів
- антагоністи 5-HT₃ серотонінових рецепторів.

Для отримання ефективних результатів лікування СПК у дітей необхідно впроваджувати комплексний підхід із залученням до спостереження за цими пацієнтами лікарів різних спеціалізацій, зокрема педіатра, невролога, гастроентеролога, психолога та психіатра.

Н2с. Абдомінальна мігрень

Абдомінальна мігрень — стереотипні напади інтенсивного абдомінального болю, який асоційований з вегетативними симптомами (найчастіше нудотою), що суттєво заважає повсякденній активності. Частота

абдомінальної мігрені коливається від 1% до 23% залежно від використаних діагностичних критеріїв.

Початок абдомінальної мігрені у дітей припадає на вік 6–8 років, пік клінічної маніфестації — 10 років, відзначається помірне переважання у дівчат. Більше ніж у 50% випадків абдомінальної мігрені у дітей відзначається характерний сімейний анамнез.

Для встановлення діагнозу абдомінальної мігрені необхідна наявність у дитини всіх з нижченаведених критеріїв:

- напади гострого інтенсивного болю в навколопупкової ділянці, по серединній лінії живота або дифузно, що тривають 1 годину або більше;
- напади відбуваються з інтервалами від кількох тижнів до декількох місяців;
- біль заважає повсякденній життєдіяльності;
- напади стереотипні для кожного пацієнта, тобто розпочинаються приблизно в один той самий час доби, мають однакову тривалість тощо;
- біль асоціюється принаймні з двома ознаками з наступних: втрата апетиту; нудота; блювання; головний біль; фотофобія; блідість.

Для діагностики абдомінальної мігрені всі вищеперераховані критерії мають спостерігатися принаймні двічі за останні 6 місяців та після належного обстеження симптоми не можна повністю пояснити іншим медичним станом.

Больовий пароксизм у животі починається у дитини неочікувано, іноді провокується фізичним навантаженням, стресом, порушенням дієти, інфекцією, переохолодженням. Тривалість больового нападу зазвичай становить кілька годин, може тривати до кількох діб та закінчуватися раптово. Після закінчення епізоду абдомінального болю самопочуття дитини повністю нормалізується.

На користь діагнозу абдомінальної мігрені свідчать зв'язок з передуючими неспецифічними симптомами, зокрема світлобоязнь, зміни поведінки, настрою, вазомоторні симптоми, подібні до таких при мігренозних головних болях, ефективність антимігренозної терапії в анамнезі.

Простеживши катамнез 54 дітей з абдомінальною мігреною, F. Dignan і співавт. (2001) відзначили, що у 61% дітей спонтанно зникли абдомінальні кризи протягом 3–5 років, проте у частини пацієнтів епізоди абдомінального болю зберігалися до дорослого віку. У 70% хворих абдомінальна мігрень до 20-річного віку трансформувалась у типову мігрень.

Абдомінальна мігрень має спільний патогенез та спільні особливості клініки з синдромом циклічного блювання (G3). Диференційною ознакою є те, що при абдомінальній мігрені переважає біль, а не блювання.

Абдомінальну мігрень слід диференціювати з рецидивуючим панкреатитом, нападоподібною обструкцією тонкого кишківника та сечовивідних шляхів, метаболічними порушеннями (порфірія) та психіатричними розладами.

Абдомінальна мігрень зазвичай діагностується на підставі типових скарг та відповідності критеріям цієї патології.

На стратегію лікування впливає частота та вираження епізодів мігрені, залежність від нападів якості життя дітей та їхніх батьків.

До лікувальних заходів відносять:

1. Консультування щодо способу життя.

Необхідно заспокоїти батьків і пояснити, що абдомінальна мігрень не створює загрози життю дитини.

Необхідно за можливості встановити та уникати провокуючих факторів, до яких можуть належати: психологічний стрес; захитування у транспорті; виснажливе фізичне навантаження; інші індивідуальні умови виникнення нападу.

2. Медикаментозне лікування нападу абдомінальної мігрені.

Немає доказової бази контрольованих досліджень, що свідчать про беззаперечну ефективність певного медикаментозного засобу при лікуванні гострого нападу абдомінальної мігрені у дітей. Нестероїдні анальгетики не мають очікуваного ефекту. В окремих дослідженнях повідомляється про ефективність суматриптану та введення внутрішньовенно вальпроатів для лікування затяжного абдомінального больового кризу, саме це схиляє на користь клініко-патогенетичної спорідненості абдомінальної мігрені та мігрені. В поодиноких випадках під час кризу абдомінальної мігрені ефективним стало застосування дигідроерготаміну.

3. Медикаментозне лікування для запобігання новим нападам.

Немає якісної доказової бази щодо препаратів для лікування абдомінальної мігрені у дітей, в тому числі і стосовно прямого показання певних медикаментів. Існують лише окремі дослідження серій клінічних випадків, що дозволило рекомендувати ці препарати експертами Римських критеріїв, хоча зазвичай вони не застосовуються в педіатрії і не мають зручних дитячих лікарських форм. До них відносять:

- Ципрогептадин (антигістамінний засіб);
- Пропранолол (бета-адреноблокатор);
- Амітриптилін (трициклічний антидепресант).

H2d. Функціональний абдомінальний біль, некласифікований інакше

Функціональний абдомінальний біль не класифікований інакше у дітей визначає абдомінальний біль, який не можна повністю пояснити іншим медичним станом, а скарги не відповідають критеріям інших функціональних розладів шлунково-кишкового тракту з абдомінальним боєм.

Відзначено, що 35–38% дітей молодшого шкільного віку мають скарги на абдомінальні болі частіше одного разу на тиждень, з яких лише третина відповідає критеріям одного з функціональних гастроінтестинальних розладів. Частота функціонального абдомінального болю, некласифікованого інакше, серед школярів відповідно до Римських критеріїв III в Колумбії становила 2,7%, в Шри-Ланці — 4,4%. Згідно з даними опитування батьків у США некласифікований функціональний абдомінальний біль був виявлений у 1,2% дітей, а в Німеччині — у 2% школярів.

Для постановки діагнозу функціонального абдомінального болю, некласифікованого інакше, необхідні всі ознаки з перерахованих щонайменше 4 дні на місяць протягом останніх 2 місяців:

- Епізодичний або тривалий абдомінальний біль (виключаючи біль під час дефекацій).
- Невідповідність критеріям синдрому функціональної диспепсії (H2a), синдрому подразненого кишківника (H2b), абдомінальної мігрені (H2c).
- Не класифікується інакше.
- Після належного обстеження симптоми не можна повністю пояснити іншим медичним станом.

Існують дані про те, що хронічні абдомінальні болі мають зв'язок зі стресовими подіями в житті дитини, наприклад, переляк, розлучення батьків, госпіталізація, насильство. Діти, які мають функціональний абдомінальний біль, некласифікований інакше, також нерідко страждають від неспецифічних та позакишкових соматичних симптомів, які зазвичай не потребують обов'язкового лабораторно-інструментального обстеження.

Більшість досліджень, що мають відношення до лікування функціональних гастроінтестинальних розладів, не мають чіткого розділення та охоплюють всі ці розлади. Обмежені дані існують щодо ефективності застосування спазмолітиків, амітриптиліну та когнітивної поведінкової терапії.

Незважаючи на те, що розуміння функціональних гастроінтестинальних розладів з абдомінальним боєм зазнало прогресу, ще залишаються невирішеними актуальні питання у дитячій популяції. Зокрема, необхідні

подальші дослідження патофізіології функціональних гастроінтестинальних розладів, оцінки катамнезу розладів, клінічні дослідження у дітей щодо оцінки ефективності медикаментозних препаратів, в тому числі, для надання невідкладної допомоги.

Варто відзначити, що дуже важливою є правильна та рання діагностика функціональних гастроінтестинальних розладів з абдомінальним болем, адже їх корекція сприяє збереженню здоров'я дитини та якості її життя.

Список використаної літератури

1. Бельмер С. В., Хавкин А. И., Печкуров Д. В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV): методическое пособие для врачей. М.: Ремдер, 2016.
2. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К., Белоусова Е. А., Васильев С. В., Головенко О. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. 2014;24(2):92–101.
3. Крыжановский Г. Н. Дисрегуляционная патология. Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002. 38 с.
4. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012.
5. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, Gremion C, Cottrell Gs, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2007;132:26–37.
6. Boccia G., et al. Dyspeptic symptoms in children: the result of a constipation-induced cologastric brake. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):556–60.
7. Boey C. C. M., Goh K. L. The significance of life-events as contributing factors in childhood recurrent abdominal pain in an urban community in Malaysia. *J Psychosom Res*. 2001;51:559–562.
8. Bonaz B. Visceral sensitivity perturbations integrations in the brain-gut axis in functional digestive disorders. *J Physiol Pharmacol*, 2003;54(4):27–42.
9. Browne PD, Nagelkerke SCJ, van Etten-Jamaludin FS, Benninga MA, Tabbers MM. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;Dec;11(12):1195–1208.
10. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):87–194.
11. Carson L., Lewis D., Tsou M. et al. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache*. 2011;51(5):707–12.
12. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Ferrier L, et al. Fecal protease activity is associated with compositional alterations in the intestinal microbiota. *PLoS One*. 2013;8(10): e78017.
13. Catto-Smith A.G., Ranuh R. (2003) Abdominal migraine and cyclical vomiting. *Semin Pediatr Surg*, vol. 12, no 4:254–258.

14. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ, Moreno JE, Ramírez Hernández CR, Saps M. A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. *J Pediatr*. 2016 Dec;179:139–143.
15. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol*. 2004;99:1152–1159.
16. Crouzet L, Gaultier E, Del’Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(4):272–282.
17. Devanarayana N.M., Mettananda S., Liyanarachchi C. Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(6):659–665.
18. De Zwart IM, de Ross A. MRI for the evaluation of gastric physiology. *Eur Radiol*, 2010;20:2609–16.
19. Dignan F., Abu-Arafeh I., Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):415–8.
20. Drossman D.A. (2016) Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*, pii: S0016–5085(16)00223–7.
21. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV–Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261.
22. Drossman D.A. The functional Gastrointestinal disorders and the rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–90.
23. Guariso G, Meneghel A, Dalla Pozza LV, et al. Indications to upper gastrointestinal endoscopy in children with dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:493–499.
24. Gulewitsch M.D., Enck P., Schwille-Kiuntke J. Rome III criteria in parents’ hands: pain-related functional gastrointestinal disorders in community children and associations with somatic complaints and mental health. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(10):1223–1229.
25. Halder S.L., Locke 3rd G.R., Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12 year longitudinal population based study. *Gastroenterology*. 2007;133:799–807.
26. Henderson P, Casey A., Lawrence S.J. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):941–949.
27. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; Jun;33(12):1302–10.
28. Hyams J.S., Burke G., Davis P.M. (1996) Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community based study. *J Pediatr*, vol. 129, no 2, pp. 220–226.
29. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, et al. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet*. 2004;20(7):292–299.
30. Keohane J., Quigley E. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *Med. Gen. Med*. 2007;9:31.
31. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what’s new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; Mar;11(3):193–201.
32. Kornienko EA. Abdominal pain in children. Differential diagnosis and treatment algorithms. *RMJ*. 2005;13(18):1197–201.

33. Korterink J.J., et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2014 Apr;103(4):365–72.
34. Kridler J., Kamat d. Irritable bowel syndrome: a review for general pediatricians. *Pediatr. Ann.* 2016;45 (1): e30–3.
35. Kunze WA, Mao YK, Wang BX, et al. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8b):2261–2270.
36. Lacy B.E. diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *int. J. Gen. Med.* 2016;9:7–17.
37. Lanzi G., Zambrino C., Balottin U. et al. Periodic syndrome and migraine in children and adolescents. *Ital J Neurol Sci.* 1997;18(5):283–8.
38. Lee K.N., Lee o.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8886–977.
39. Lu P.L., Teich S., Di Lorenzo C. (2013) Improvement of quality of life and symptoms after gastric electrical stimulation in children with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 25.567_e456.
40. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1500–1512.
41. Moraes-Filho J.P., Quigley E.M. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. *Arq. Gastroenterol.* 2015;52(4):331–8.
42. Mosińska P., Salaga M., Fichna J. Novel investigational drugs for constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2016;25(3):275–86.
43. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses.* 2003;61(5–6):519–525.
44. Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009;21:378–388.
45. Reust CE, Williams A. Recurrent abdominal pain in children. *Am Fam Physician.* 2018. Jun.15;97(12):785–793.
46. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306–314.
47. Russell G., Abu-Arafeh I., Symon D. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr drugs* 2002;4(1):1–8.
48. Saps M., Adams P., Bonilla S. Parental report of abdominal pain and abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders from a community survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):707–710.
49. Saps M., Nichols-Vinueza D.X., Rosen J.M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Colombian School children. *J Pediatr.* 2014;164(3):542–545.
50. Schicho R, Krueger D, Zeller F, et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the guinea-pig and human colon. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1542–1552.
51. Sobko T, Huang LY, Midtvedt T, et al. Generation of no by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med* 2006;41(6):985–991.
52. Spee LA, et al. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics.* 2010; Mar;125(3):651–69.
53. Spiroglou K, Paroutoglou G, Mikolaidis I, Xinias I, Giouleme O, Arsos G, et al. Dyspepsia in childhood. Clinical manifestations and management. *Ann Gastroenterol.* 2004;17:173–80.

54. Symon D.N., Russell G. Abdominal migraine: a childhood syndrome defined. *Cephalalgia*. 1986;6(4):23–228.
55. Tack J., Masaoka T., Janssen P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(6):549–557.
56. Tam YH, Chan KW, To KF, et al. Impact of pediatric Rome III criteria on functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper gastroscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:387–391.
57. Tan V., Sahami A., Peebles R., Shaw R. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic acid. *Psychosomatics* 2006;47(4):353–5.
58. Thakkar K, Chen L, Tessier ME, et al. Outcomes of children after esophagogastroduodenoscopy for chronic abdominal pain. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:963–969.
59. Uribe A, Alam M, Johansson O, et al. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1259–1269.
60. Van Ginkel R. V., Voskuijl W. P., Benninga M. A. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120(1):31–38.
61. Van Oudenhove L, Coen SJ, Aziz Q. Functional brain imaging of gastrointestinal sensation in health and disease. *World J Gastroenterol*. 2007,13(25):3438–45.
62. Van Tilburg M. A., Runyan D. K., Zolotor A. J. Unexplained gastrointestinal symptoms after abuse in a prospective study of children at risk for abuse and neglect. *Ann Fam Med*. 2010;8(2):134–1140.
63. Van Tilburg MAL., Walker L., Palsson O. Prevalence of child/adolescent functional gastrointestinal disorders in a national U.S. community sample. *Gastroenterology*. 2014;144(1):143–144.
64. Weydert J, Ball T, Davis M. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. *Pediatrics*. 2003;111(1):1–11.
65. Worawattanakul M., Rhoads J. M., Lichtman S. N. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):37–40.

ХВОРОБА КРОНА У ДІТЕЙ

М. Ф. Денисова

Визначення

Хвороба Крона (ХК) — хронічне рецидивуюче захворювання шлунково-кишкового тракту неясної етіології, що характеризується трансмуральним, сегментарним гранулематозним запаленням з розвитком місцевих і системних ускладнень.

Хвороба описана Chron В.В. і співавт. у 1932 р. як гранулематозне запалення термінального відділу клубової кишки, яке у 14 хворих мало чіткі відмінності з онкологічними захворюваннями тонкої кишки. У первісному описі ХК отримала назву «регіональний ілеїт», але в 60-ті роки Lockart-Mummary і Morson чітко виділили характерні клінічні та патоморфологічні ознаки регіонального ілеїта, назвавши його хворобою Крона.

Початком епідеміологічних досліджень ХК можна вважати 1936 рік, коли вперше був проведений ретроспективний аналіз захворюваності та поширеності патології у дорослих. До 1975 р. встановлено, що захворюваність протягом не менше 10 років (1935–1945 рр.) зросла з 0,2 до 1,9 випадків на 100 000 населення.

Пік зростання захворюваності ХК припав на 60–70-ті роки минулого століття і був максимальним в США, Великій Британії, Скандинавії; у дитячому віці найбільш значний приріст був відзначений у Швеції, де щорічна захворюваність ХК збільшилася з 2,4 в 1990–1992 рр. до 5,4 на 100 000 в 1996–1998 рр.

Нині в європейських країнах випадки ХК у дітей і підлітків становлять від 1 до 8/100 000, при цьому відзначається чітка тенденція до зростання захворюваності ХК порівняно з виразковим колітом (ВК).

Встановлено, що поширеність ХК вище у міських жителів порівняно з сільськими та у дітей із забезпечених соціальних верств населення.

Можна вказати і ще на одну особливість захворюваності ХК як у дітей, так і у дорослих — зазначений раніше напрямок її поширення з півночі на південь (Північна Європа — Південна Європа) змінюється і значне зростання частоти цієї патології виявлено зараз у країнах басейну Середземного моря.

Даних про поширеність ХК у дітей в Україні немає.

Етіологія і патогенез

Етіологія ХК дотепер не встановлена. В якості етіологічних факторів протягом багатьох років розглядалася факультативна внутрішньоклітинна бактерія *Mycobacterium avium*, підвид *paratuberculosis* (MAP); нині обговорюється участь вірусу кору, грамнегативних бактерій, зокрема *Escherichia coli*.

Патогенез хвороби точно не встановлено, передбачається складна взаємодія генетичних факторів, дефектів імунної системи, змін мікробіому кишечника, факторів зовнішнього середовища.

Генетичні чинники. На роль спадковості в патогенезі ХК ще в 60-ті роки минулого століття вказував Kirsner, але лише відкриття і вивчення генетичних факторів при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) дало можливість отримати докази їх значущості в реалізації запального процесу в кишечнику при ХК.

Припускають, що одним з основних генів, асоційованих з ХК, є відкритий у 2001 р. ген NOD2/CARD15, який відповідає за розпізнавання клітинної стінки бактерій, що кодує NF- κ B-медіатор прозапальних цитокінів та захисних молекул (рис. 1).

Велику роль у реалізації запального процесу грають також мутації гена IL-23R. Цей ген, присутній на поверхні більшості імунних клітин (Т-клітини, НК-клітини, моноцити, дендритні клітини), відповідає за синтез рецептора інтерлейкіну й опосередковує прозапальні шляхи проти патогена. Крім CARD15, IL-23R, ATG16 розвитку ХК сприяють мутації у генах TNFSF15, CTLA4 і IBO5.

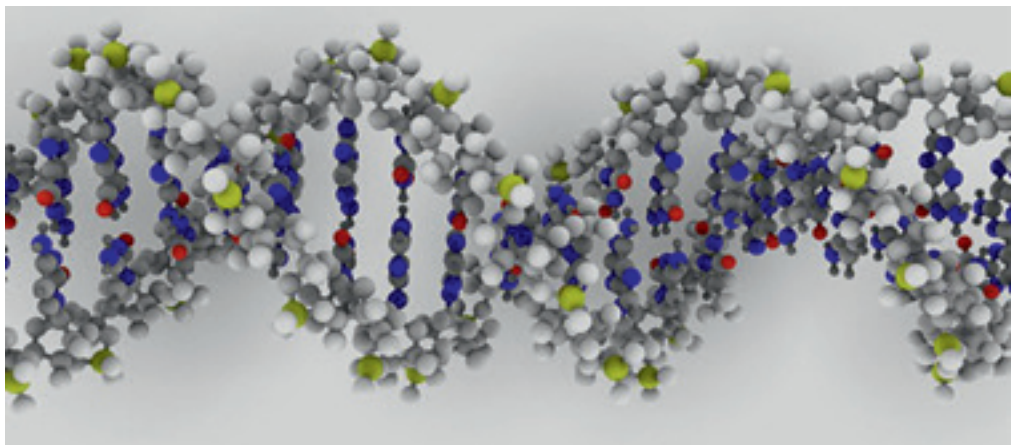


Рис. 1. Відкриття та вивчення генетичних факторів при ЗЗК: **1932 р.:** Crohn В. та ін.: Термінальний ілеїт; **1963 р.:** Kirsner: Спадковість ЗЗК; **1996 р.:** Геномне сканування Chr 16; **2001 р.:** Перший ген ЗЗК: NOD2; **2006 р.:** Другий ген ЗЗК: IL23R; **2011 р.:** $\approx$ 100 генів ЗЗК

Імунні чинники. Вивчення імунної системи у хворих показало, що ХК характеризується імунною відповіддю за Th1-типом (Т-хелпери, CD4-клітини 1-го типу), властивим клітинній імунній відповіді, що веде до підвищення продукції низки цитокінів — IL1, фактору некрозу пухлини (ФНП α) і інтерферон- γ (ІФН- γ), серед яких ФНП α грає основну роль у запаленні при цьому захворюванні. Підвищена продукція ФНП макрофагами призводить до підвищення рівнів цього цитокіну в калі, крові й у слизовій оболонці товстої кишки, обумовлюючи характерні клініко-морфологічні ознаки захворювання.

У частини хворих ХК виявляють антитіла до тканин кишечника, бактеріальних і вірусних антигенів (до кишкової палички, вірусу кору), до полісахаридів, чужорідного білка; є повідомлення про поєднання ХК з дефіцитом IgA; в групу факторів, відповідальних за позакишкові прояви, відносять імунні комплекси.

Ключовим дефектом імунітету при ХК, на думку дослідників, є порушення розпізнавання дендритними клітинами бактеріальних молекулярних маркерів (патернів), що призводить до гіперактивації сигнальних прозапальних шляхів, підвищення проникності слизового бар'єру кишечника, зміни складу його мікрофлори.

Велике значення у патогенезі ХК надається молекулам адгезії, які викликають міграцію клітин із судинного русла у вогнище запалення. Висловлено думку про те, що адгезія лімфоцитів до ендотелію судин кишечника — один із основних етапів у підтримці хронічного запалення.

Сьогодні не знайшли свого тлумачення дані щодо ролі вродженого та адаптивного імунітету, особливо у дітей, зокрема, раннього віку.

Усе зазначене підтверджує участь імунної системи в реалізації запального процесу в тканинах кишечника (рис. 2).

Патогенна мікрофлора. Висловлюється припущення про провідну роль патогенної мікрофлори в розвитку ЗЗК. Так, не виключається, що одним із чинників може бути патоген, який не вдається виявити сучасними методами. Останнім часом з'являється усе більше даних, що свідчать про причетність кишкових бактерій (коменсалів) до патогенезу ВЗК. Певна роль відводиться анаеробним бактеріям, таким як *Bacteroides* і *Clostridium spp*, а також грамнегативним бактеріям, зокрема, *Escherichia coli*. Є відомості про те, що взаємодія між грамнегативною бактеріальною флорою кишечника і вродженою імунною відповіддю — одна з найважливіших ланок патогенезу ХК.

У низці досліджень показано збільшення числа бактеріальних антигенів, пов'язаних зі слизовою оболонкою кишечника при ВЗК. У зв'язку

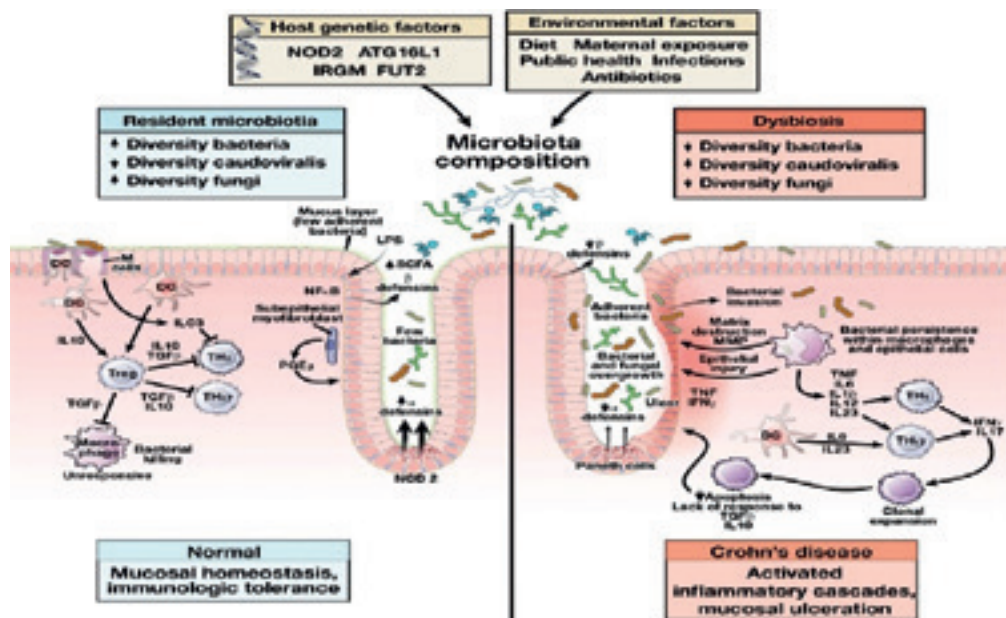


Рис. 2. Вплив генетичних і навколишніх факторів на композицію мікробіоти

з цим передбачається, що зміни в слизово-епітеліальному шарі кишечника хворих ВЗК сприяють більш тісній асоціації кишкових бактерій і слизової оболонки. Незважаючи на відсутність більш агресивних патогенних бактерій, такий тісний зв'язок слизової оболонки епітелію з коменсальними бактеріями може бути потенційним фактором розвитку хвороби (рис. 2, 3).

Фактори навколишнього

середовища. Обговорюють кілька факторів зовнішнього середовища, які можуть впливати на можливість реалізації генетичної схильності. Зокрема, існують гіпотези про можливий вплив на виникнення хвороби Крона надмірного вживання рафінованого цукру, недостатнього вживання фруктів, овочів і жирних кислот, несприятливого перебігу перинатального періоду, відсутності грудного вигодовування, наявності епізодів діареї у грудному віці, інфекції кору, використання нестероїдних протизапальних засобів. Епідеміологічними даними у дорослих показана про-

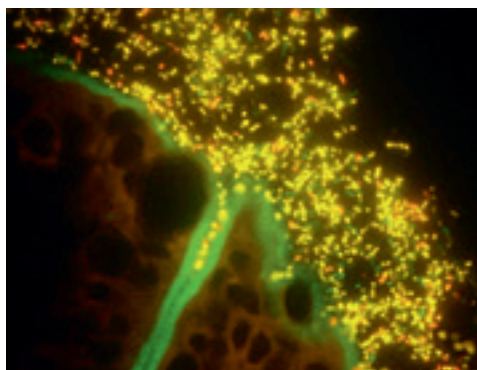


Рис. 3. Пенетрація бактероїдів (жовта флюоресценція) і *Eubacterium rectale* (червона флюоресценція)

тективна роль куріння щодо ВК, тоді як для хвороби Крона встановлена більш ніж двократне збільшення ризику для курців.

Так, хоча механізм впливу зазначених епідеміологічних факторів ризику залишається неясним, незаперечним видається найважливіша роль зовнішнього середовища і способу життя в реалізації генетичного компонента, що проявляється, зокрема, значним переважанням і зростанням захворюваності в економічно благополучних країнах («гігієнічна гіпотеза»).

Патоморфологія

Запальний процес поширюється на всю товщу кишкової стінки і характеризується наявністю інфільтратів з виразкою слизової оболонки, розвитком абсцесів і свищів із подальшим рубцюванням і звуженням просвіту кишки. При хворобі Крона, як правило, запальна реакція найбільш виражена в підслизовому шарі й характеризується значним розширенням внаслідок лімфостазу, лімфангіектазії і лімфоцитарної плазматичної інфільтрації.

При *макроскопічному* огляді стінка кишки набрякла, потовщена, з наявністю білястих горбків під серозним покривом. Брижа кишки потовщена за рахунок відкладення жиру і розростання сполучної тканини. Регіонарні лімфатичні вузли збільшені. У зоні ураження слизова оболонка має вигляд «бруківки», де ділянки збереженої слизової чергуються з глибокими щілинноподібними виразками, проникаючими в підслизовий і м'язовий шар. Тут же виявляються свищі, абсцеси, стриктури кишки, але є чітка межа між здоровими і ураженими ділянками кишечника (рис. 4).

При *мікроскопічному* дослідженні виявляється ураження усіх шарів кишкової стінки, при цьому на ранніх стадіях розвитку захворювання виникають набряк і інфільтрація лімфоїдними і плазматичними клітинами підслизового шару ураженого відділу кишки, гіперплазія лімфатич-

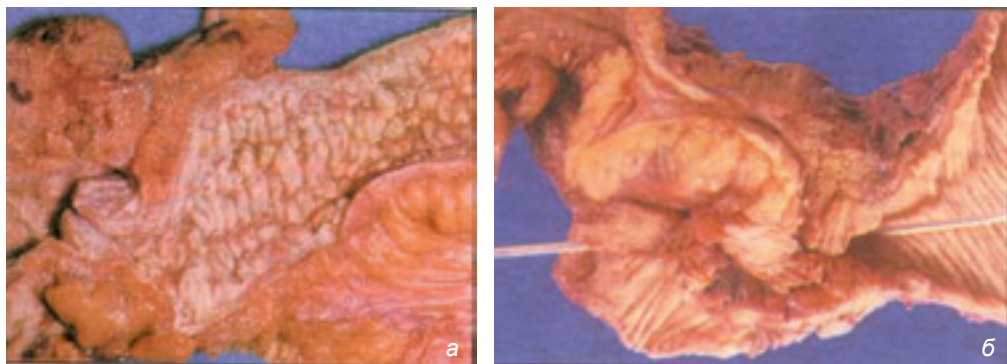


Рис. 4. Макроскопічне дослідження кишки при хворобі Крона: а — розкритий просвіт термінального відділу клубової кишки. Добре видно зміни слизової за типом «бруківки»; б — міжкишковий свищ (клубово-сигмоїдний) при хворобі Крона

них фолікулів і пейєрових бляшок, формування гранульом, які складаються з гігантських епітеліоїдних клітин. Надалі відбувається нагноєння і виразки змінених лімфоїдних фолікулів, поширення інфільтрації на всі шари кишкової стінки, гіалінове переродження гранульом (рис. 5).

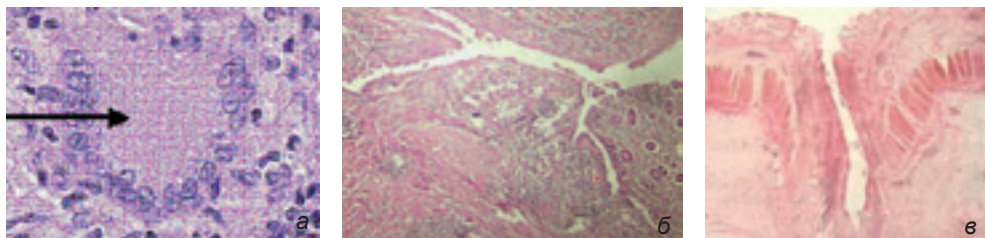


Рис. 5. Мікроскопічне дослідження кишки при хворобі Крона: а — Щілиноподібні виразки клубової кишки, проникаючі в м'язовий шар. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 40 разів; б — мікропрепарат: хвороба Крона. Виразка-тріщина, що пронизує майже всю стінку тонкої кишки; в — специфічна гранульома в стінці товстої кишки. Добре видно гігантські, багатоядерні клітини типу Пирогова-Лангханса

Патофізіологія

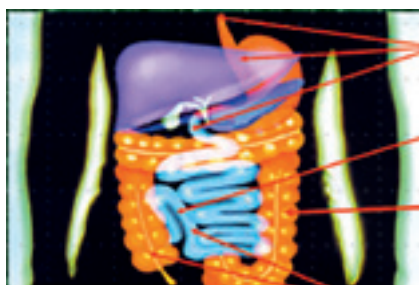
Запальний процес при ХК починається із запалення крипт і формування абсцесів, які прогресують з утворенням невеликих афтоїдних виразок. Надалі зміни слизової оболонки кишечника приймають вид глибоких щілиноподібних поздовжніх і поперечних виразок, які перемежуються із ділянками набряку слизової оболонки, що надає їй характерного вигляду «бруківки».

Трансмуральне поширення запальних змін супроводжується лімфостазом, потовщенням стінки кишечника і брижі. Брижовий жир поширюється на серозну оболонку кишечника. Поширення запалення сприяє потовщенню м'язової пластинки слизової оболонки, фіброзу і розвитку стриктур, що призводить до кишкової непрохідності. Нерідко формуються абсцеси і фістули, що поширюються в навколишні органи — петля кишечника, сечовий міхур, поперекові м'язи. Фістули можуть відкриватися на поверхню шкіри передньої черевної стінки і бічних відділів живота.

У лімфатичних вузлах очеревини, печінки і всіх шарах кишкової стінки патогномічне виявлення гранулем, проте тільки у 50% хворих.

Ділянки ураженої кишки переривчасто і різко розмежовані від суміжних нормальних ділянок; в 35% випадків ХК вражає тільки клубову кишку (ілеїт), близько 45% — клубову і товсту кишку (ілеоколіт), в 20% — тільки товсту кишку, не зачіпаючи пряму кишку, в 5% — стравохід, шлунок, 12-палу кишку (рис. 6).

При тривалому перебігу ХК у 40% хворих спостерігається множинна локалізація процесу.



Стравохід, шлунок,
12-пк – 3-5%

Тонка кишка – 25-30%

Товста кишка – 30%

Пряма кишка – 40-50%

І тонка, і товста кишка – 40-45%

Рис. 6. Ураження шлунково-кишкового тракту хворобою Крона

Класифікація

Згідно з МКБ-10 виділяють такі форми ХК:

K50 — хвороба Крона (регіонарний ентерит);

K50.0 — хвороба Крона тонкої кишки;

K50.1 — хвороба Крона товстої кишки;

K50.8 — інші різновиди хвороби Крона;

K50.9 — хвороба Крона невизначена.

Європейське товариство з вивчення хвороби Крона і виразкового коліту (ЕССО) рекомендувала Віденську класифікацію хвороби Крона (1998) з Монреальською її модифікацією (2005), яка заснована на виділенні різних варіантів хвороби Крона залежно від локалізації запального процесу, фенотипу захворювання і віку пацієнтів (табл. 1, рис. 7).

Фенотип (форма) захворювання:

запальна форма (B1) — запальний характер перебігу захворювання, може поєднуватися з періанальними ураженнями (періанальний свищ або абсцес);

стенозуюча або стриктурируюча форма (B2) — звуження стінки кишки при рентгенологічному дослідженні, ендоскопії або хірургічному + гістологічному методах, з престіночним розширенням або симптомами обструкції. Може поєднуватися з періанальними ураженнями (періанальний свищ або абсцес);

пенетруюча або свищеподібна форма (B3) — виникнення інтраабдомінальних свищів та/або абсцесу в будь-який період протягом хвороби, виключаючи післяопераційні інтраабдомінальні ускладнення. Може поєднуватися з періанальними ураженнями (періанальний свищ або абсцес). За наявності у пацієнта і стриктури, і свищів у діагнозі вказується свищеподібна форма.

Для фістулоформівної форми ХК характерний розвиток інфільтративних процесів у черевній порожнині, виникнення міжкишкових, киш-

Таблиця 1

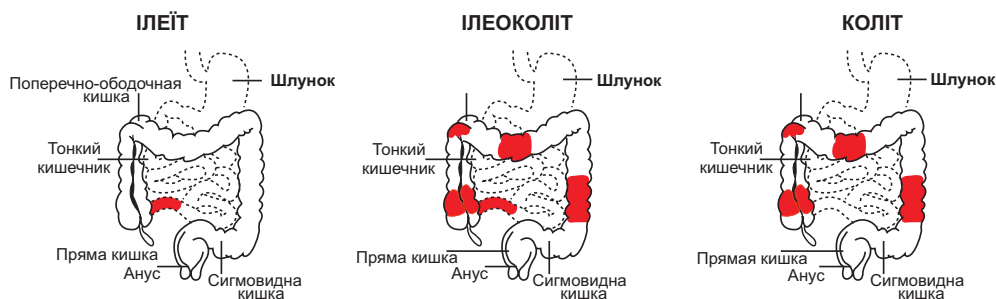
Міжнародна класифікація хвороби Крона (Монреальський Всесвітній конгрес гастроентерологів, 2005 р.)

Критерій	Індекс	Пояснення
Вік маніфестації	A1	молодше 16 років
	A2	від 17 до 40 років
	A3	старше 40 років
Локалізація***	L1	ілеїт
	L2	коліт
	L3	ілеоколіт
	L4	ізолюване ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту*
Перебіг	B1	нестенозуючий, непенетруючий (запальний)
	B2	стенозуючий
	B3	пенетруючий
	p	періанальні ураження**

* L4 може бути самостійним або поєднаним з L1-L3 (ураження верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту).

** Індекс «р», додатковий щодо B1-B3, вводять при ураженні періанальної зони.

*** Локалізація хвороби Крона.



ково-шкірних, ректо-вагінальних свищів і абсцесів. Дуже часто в процес залучається анальна зона: формуються анальні тріщини, періанальні свищі. Стриктуроформівна форма ХК проявляється епізодами кишкової обструкції різного ступеня вираження, що нерідко вимагає негайного хірургічного втручання з огляду на розвитку повної кишкової непрохідності. Інфільтративно-запальна форма захворювання характеризується переважанням явищ запалення із вираженими проносами, лихоманкою, наростаючим схудненням, іноді гематохезією. У низці випадків ХК клінічні прояви вищеописаних форм захворювання поєднуються.

Клінічні варіанти хвороби Крона у дітей

При ізольованому ураженні термінальних відділів клубової кишки описано два клінічних варіанти перебігу:

Апендицитоподібний варіант, який характеризується наростанням болю в правій клубовій області, субфебрильною лихоманкою, лейкоцитозом.

Малосимптомний варіант — характерно тривалий прихований перебіг, єдиним проявом захворювання може бути один позакишковий симптом — слабкість, субфебрилітет, відставання у фізичному розвитку, анемія.

Клінічні особливості

ХК належить до тих захворювань, своєчасне розпізнавання яких нерідко викликає у практикуючих лікарів значні труднощі. У багатьох пацієнтів з моменту появи перших симптомів захворювання до постановки діагнозу проходить тривалий час. Цей період, за даними європейських і американських досліджень, складає в середньому 9–16 місяців, у дітей молодше 10 років — 22 місяці; за даними вітчизняних спостережень — 3–5 років.

Перебіг ХК у дитячому віці має низку особливостей: тільки 25% дітей у дебюті захворювання мають класичну тріаду — біль у животі, діарейний синдром і зниження ваги. Крім описаної вище тріади класичних симптомів, хвороба Крона, як і виразковий коліт, включає такі позакишкові прояви, як ураження опорно-рухового апарату і печінки, гематологічні порушення, шкірні, офтальмологічні зміни.

У дітей нерідко переважають важкі форми захворювання; коли є поєднання стенозу кишки з перфорацією; відбувається затримка статевого і фізичного розвитку з дефіцитом маси тіла та відставанням у рості.

ХК характеризується хвилеподібним перебігом із чергуванням періодів загострення запального процесу і безсимптомних або малосимптомних ремісій. Різноманіття клінічних форм захворювання пов'язано із залученням до запального процесу різних відділів шлунково-кишкового тракту, неоднорідністю вікових груп хворих дітей (від грудного віку до підлітків) і позакишковими проявами захворювання. Кишкові прояви хвороби багато в чому залежать від локалізації патологічного процесу і характеризуються кількома синдромами: больовим; диспептичним; порушеного всмоктування.

Біль у животі — найхарактерніший симптом ХК у дітей. Частота абдомінальних болів при ХК становить 85–92%. Інтенсивність їх варіює від незначних на початку хвороби до інтенсивних переймоподібних, пов'я-

заних з прийомом їжі і дефекацією. При ураженні шлунка вони супроводжуються почуттям тяжкості в епігастральній ділянці, нудотою, блювотою. На пізніх стадіях біль дуже інтенсивний, супроводжуються здуттям живота. Іноді інтенсивні больові напади можуть бути єдиним симптомом захворювання протягом тривалого часу (до кількох років). У деяких випадках біль у животі з'являється раптово, характеризуючись клінікою гострого живота. Діти госпіталізуються у хірургічні відділення, з них більше половини (56% випадків) піддаються оперативному втручання, що погіршує прогноз хвороби і сприяє пізній діагностиці захворювання.

Біль при ХК може бути пов'язаний:

- а) з наявністю запального вогнища і залученням до процесу очеревини;
- б) з підвищенням тиску в кишечнику в результаті надлишкового газоутворення і збільшення обсягу кишкового вмісту;
- в) з появою ускладнень — часткової та повної кишкової непрохідності, свищів, абсцесів тощо.

Біль може бути різної локалізації, як правило, анатомічно відповідній зоні ураження. Максимальне його вираження відзначається при залученні в процес тонкої кишки, що має брижі. Зазвичай біль постійний, тупого розпираючого або спастичного характеру, посилюється після прийому їжі, в період психоемоційних напружень, під час респіраторних інфекцій і стресових ситуацій.

Прогресуюче наростання больового синдрому, поява локальної або розлитой м'язової напруги дозволяють запідозрити розвиток таких ускладнень, як абсцес і формування свищів. Поява інтенсивного переймоподібного болю через 1–2 години після їжі, який супроводжується нудотою, блювотою, метеоризмом, свідчить про кишкову непрохідність.

Характерний клінічний симптом ХК у дітей — *діарея*, спостерігається в 70–90% випадків, кал частіше напівсформований, м'якої консистенції. Обсяг і частота стільця залежать від рівня ураження тонкої кишки — чим він вищий, тим частіше стілець і, відповідно, важче захворювання.

Ураження тонкої кишки супроводжується синдромом мальабсорбції, обумовленим:

- а) зменшенням резорбтивної поверхні кишки через запальний процес її слизової оболонки;
- б) дефіцитом кишкових ферментів (лактази, дисахарідази) у зв'язку зі структурними змінами слизової оболонки тонкої кишки;
- в) зниженням активності панкреатичних ферментів;

г) порушенням всмоктування і ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот з підвищенням концентрації оксихолевої і дегідрооксихолевої кислот у калі, що блокує резорбцію води та електролітів і стимулює активність аденілатциклази.

Останнє призводить до посилення секреції хлоридів у просвіт кишки, викликаючи холагенну діарею.

Ректальні кровотечі спостерігаються не більше ніж у половини хворих ХК і тільки у 25% з них — при тонкокишковій локалізації патологічного процесу. У стільці періодично з'являються домішки крові, що найчастіше є маркером коліту. Кишкові кровотечі у хворих з поєднаним ураженням термінального відділу тонкої кишки і колітом відзначаються наявністю глибоких виразок-тріщин, які зачіпають підслизовий відділ кишкової стінки. Тенезми спостерігаються лише у 10–15% пацієнтів при ураженні дистальних відділів товстого кишечника і рідко поєднуються із діареєю. Загальна слабкість, втрата маси тіла, лихоманка доповнюють загальні симптоми захворювання.

Зниження маси тіла. У всіх хворих ХК спостерігається втрата маси тіла. Щоб об'єктивно оцінити ступінь втрати ваги, необхідно обчислити ідеальну вагу хворого, знати його справжню вагу до появи симптомів і яку вагу має хворий, а якщо це підліток — яку вагу він повинен мати на момент дослідження. При цьому падіння ідеальної маси тіла протягом короткого часу після появи симптомів хвороби на 10% є насторожуючою, а на 20% — клінічно значущою ознакою порушення харчування.

Періанальні ураження. У деяких хворих спостерігаються періанальні ураження, характер яких варіює від болючості анального кільця до розвитку свищів. Вони частіше розвиваються при залученні в процес товстої кишки.

Періанальні ураження включають:

- 1) набряк складок шкіри навколо анального сфінктера;
- 2) тріщини і виявлення самого сфінктера, які не болючі при пальпації;
- 3) наявність свищів, що проникають у черевну порожнину або в піхву, або в сечовий міхур, або в інші прилеглі структури;

- 4) розвиток периректальних абсцесів. При цьому зовнішні анальні прояви значно превалюють над ураженням слизової оболонки прямої кишки.

Періанальним ураженням властивий млявий хронічний перебіг, у значної частини хворих вони безболісні та повільно зникають.

Позакишкові прояви. До числа найбільш поширених позакишкових проявів ХК відносять артралгії, моноартрити, сакролеїти, вузлувату ери temu, афтозний стоматит, іридоцикліт, увеїт, епісклерит, перихолангіт, холестаза, судинні розлади (рис. 8).

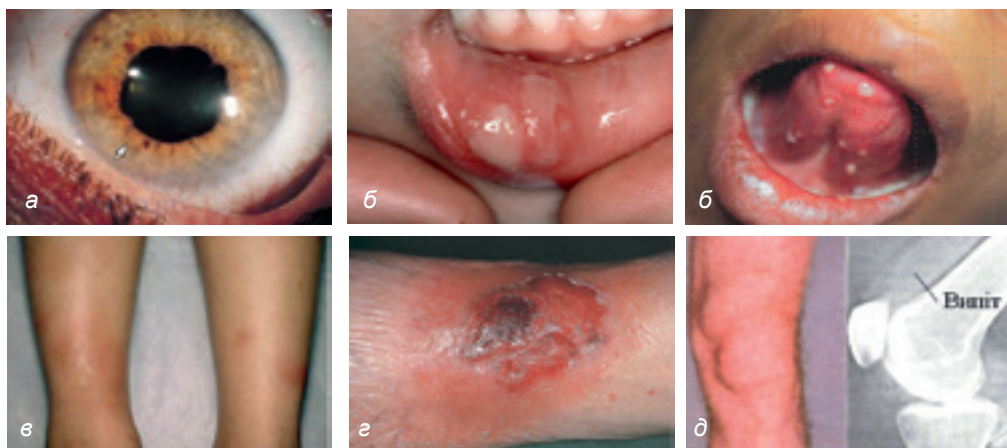


Рис. 8. Позакишкові прояви хвороби Крона: а— ірит. Стрілкою вказані синехії між рай-
дужною оболонкою і капсулою кришталика; б— афтозні виразки ротової порожнини
рота; в-вузлувата еритема; г— гангренозна піддермія; д— артрит

Ускладнення хвороби Крона у дітей:

- кишкова непрохідність;
- перфорація кишки з розвитком абсцесів і перитоніту;
- важкі загострення з токсикосептичними проявами;
- кишкові кровотечі;
- токсичний мегаколон;
- обструкція сечоводу з розвитком гідронефрозу;
- формування ентероентеральних, кишково-шкірних, кишково-мі-
хурово і ректо-вагінальних свищів.

Діагностика

Діагноз ХК базується на поєднанні даних анамнезу, фізикальному обстеженні, клінічних симптомів, ендоскопічних, рентгенологічних і гістологічних ознак.

Критеріями достовірного діагнозу ХК за Lennard-Jones є:

1. Ураження травного каналу від порожнини рота до анального каналу.
2. Переривчастий характер ураження.
3. Трансмуральний характер ураження: виразки, тріщини, абсцеси, свищі.
4. Фіброз: стриктури.
5. Лімфодна тканина (гістологія): афтоїдні виразки або трансмуральні лімфодні скупчення.
6. Муцин (гістологія): нормальний вміст муцину в зоні активного запалення.

7. Наявність саркоїдної гранульоми.

ХК можна запідозрити на етапі збору анамнезу: вказівка на наявність захворювань кишечника у близьких родичів; анемії неуточненого генезу; субфебрилітету; втрати маси тіла або затримки росту дитини.

Фізикальне обстеження в обов'язковому порядку включає огляд пері-анальної області, пальцеве обстеження прямої кишки, оцінку фізичного розвитку хворого (зріст і маса тіла), температуру тіла, пальпацію органів черевної порожнини, стан серцево-судинної і кісткової систем, симптоми інтоксикації, наявність набряків, жовтяниці, гепатоспленомегалії тощо.

Лабораторна діагностика. Необхідним мінімумом є дослідження крові (загальний аналіз крові, гематокрит, ШОЕ), С-реактивний білок, гемокоагулограма, протеїнограма, кальпротектин, печінкові проби, електроліти.

Для виключення гострої кишкової інфекції рекомендуються дослідження токсинів А і В *C. Difficile*, також визначення р-ANCA, аналіз калу на яйця глистів і паразити.

Результати аналізів, як правило, мають односпрямований характер — анемія (залізодефіцитна, В12 або фолат-дефіцитна), лейкоцитоз (частіше за наявності абсцесу або на тлі стероїдної терапії), гіпопротеїнемія (зокрема, гіпоальбуменія), підвищені показники ШОЕ, кальпротектину ступінь виразності певною мірою залежить від локалізації ураження, активності запального процесу, наявності ускладнень.

В останні роки в клінічну практику було впроваджено низку серологічних тестів, які допомагають як при скринінговій діагностиці запальних захворювань кишечника, так і при диференціальній діагностиці хвороби Крона і ВК. ASC-антитіла (*antisaccharomyces cerevisiae antibody*) виявляються у 40–80% пацієнтів з хворобою Крона з ураженням термінальних відділів клубової кишки і рідко виявляються при ВК. Атипові перинуклеарні антинейтрофільні антитіла (pANCA) виявляють у 60–80% пацієнтів з ВК і тільки в 10–27% при хворобі Крона, причому значно частіше у варіанті хвороби з ураженням товстого кишечника. На жаль, ці тести поки мають субоптимальну чутливість, що перешкоджає їх рутинному використанню.

Інструментальна діагностика включає оглядову рентгенографію черевної порожнини (при симптомах кишкової непрохідності), колоноскопію з ілеоскопією, езофагогастрофіброскопію, МРТ, КТ з контрастуванням кишечника. За неможливості провести МРТ або КТ допустимо Rö-логічне дослідження тонкої кишки з барієвою суспензією після виключення ознак непрохідності; біопсію слизової оболонки кишки в зоні

ураження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, зачеревинного простору, малого тазу, кишечника.

За необхідності проводять додаткові дослідження: до проведення капсульної ендоскопії рекомендується провести Рґ-дослідження (пасаж барію по кишечнику, КТ-ентерографію) або МР-ентерографію для оцінки стриктур тонкої кишки (рис. 9).

Найбільш інформативним рентгенівським дослідженням тонкої кишки при підозрі на ХК є введення барію усередину через зонд за зв'язку Трейца. При цьому можливе виявлення стриктур, свищів, псевдодивертикулів, асиметричності, дилатації, деформації сліпої кишки, пухлинних утворень (дефектів), ураження слизової різних розмірів, що зливаються у виразки, між якими виступають збережені ділянки слизової оболонки («бруківка»), контурів ураженого сегмента кишки у вигляді щілиноподібних виступів (щілиновидні виразки), звуження (симптом «шнура»), укорочення змінених відрізків кишки, потовщення баугінієвої заслінки.

Іригоскопія показана хворим за відсутності ректальної кровотечі, їй повинна передувати ректосигмоскопія. Характерні рентгенологічні ознаки (дослідження зазвичай проводять з подвійним контрастуванням) — сегментарність уражень, хвилясті та нерівні контури кишки. У товстій кишці визначають нерівності й виразки по верхньому краю сегмента зі збереженням гаустрації по нижньому. В стадії виразок-тріщин рельєф має вигляд «бруківки».

Ендоскопічна картина ХК, що виявляється при колоноскопії, відрізняється поліморфізмом залежно від стадії і протяжності запального процесу (рис. 10–12).

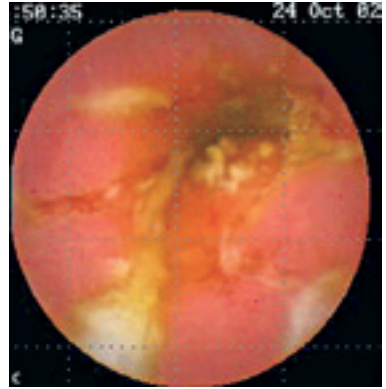


Рис. 9. Відеокапсулярна ендоскопія. Знімок термінального відділу клубової кишки. Виразки набувають щілинну форму

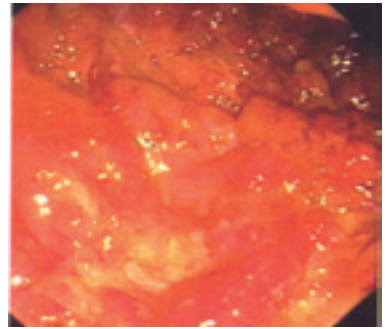


Рис. 10. Хвороба Крона. Колоноскопія. Товста кишка. Фаза виразок і тріщин. Видно псевдополіпи – острівці вцілілої запально зміненої слизової оболонки

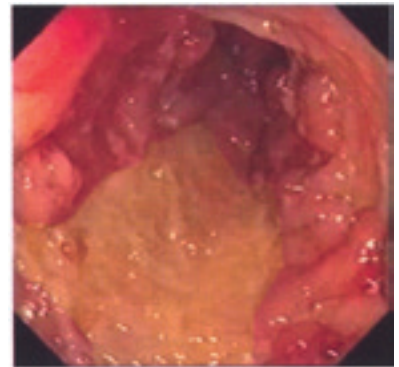


Рис. 11. Хвороба Крона. Колоноскопія. Товста кишка. Формування рубцевого звуження просвіту

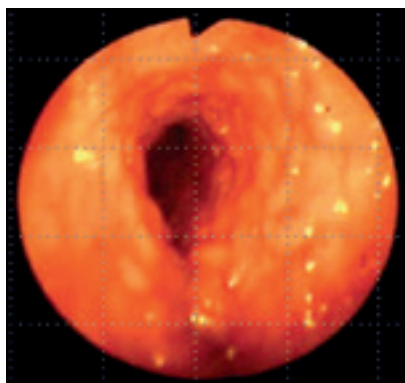


Рис. 12. Ендоскопічна картина хвороби Крона, хвора С., 16 років. Слизова висхідної ободової кишки має характер «бруківки»

У фазу інфільтрації (процес локалізується у підслизовій оболонці) слизова оболонка має вигляд «стьобаної ковдри» з матовою поверхнею, судинний малюнок не видно. Надалі з'являються ерозії за типом афт з окремими поверхневими виразками і фібринозними накладеннями.

У фазу виразок-тріщин виявляють окремі або множинні глибокі поздовжні виразкові дефекти, що зачіпають і м'язовий шар кишкової стінки. Перетин тріщин надає слизовій оболонці вид «бруківки». Внаслідок значного набряку

і поразки глибоких шарів кишкової стінки просвіт кишки звужується. У фазу рубцювання виявляють ділянки незворотного стенозу кишки. Біоптат зі слизової оболонки прицільно отримують із ділянок візуально помітного запалення, а з прямої кишки — навіть за відсутності ендоскопічних ознак запалення. Для ХК характерні гранульоми туберкулоїдного і саркоїдного типу, але найбільш часто виявляють хронічні запальні інфільтрати.

Лапаротомія показана при кишкової непрохідності, обумовленій стриктурами. У ранній стадії ХК при лапаротомії термінальний відділ клубової кишки зазвичай виглядає гіперемійованим, розпушеним, брижа і брижові лімфатичні вузли ущільнені та мають червонуватий відтінок.

Гістологічні критерії:

- глибокі щілиноподібні виразки, проникаючі в підслизову основу або м'язовий шар;
- саркоїдні гранульоми;
- фокальна (дискретна) лімфоплазмочитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки;
- трансмуральна запальна інфільтрація з лімфоїдною гіперплазією у всіх шарах кишкової стінки;
- ураження клубової кишки зі структурними змінами ворсин, мукоїдною або псевдопілоричною метаплазією крипт і хронічним активним запаленням (рис. 13);
- переривчасте ураження кишечника — чергування уражених і здорових ділянок кишки.

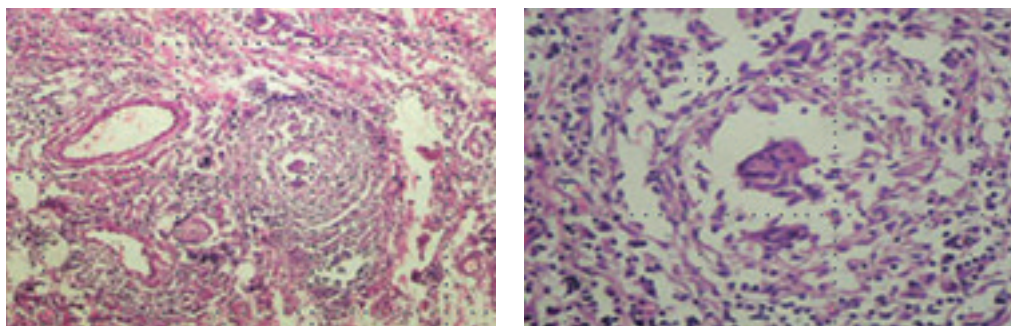


Рис. 13. Хвороба Крона. Гранульома в підслизовій основі клубової кишки з наявністю поодиноких гігантських багатоядерних клітин. Забарвлення гематоксиліном і еозином: а — збільшення у 200 разів; б — збільшення у 400 разів

Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика ХК проводиться з низкою захворювань, що мають схожу клінічну картину. До них відносять:

- неспецифічний виразковий коліт;
- лімфома тонкої кишки;
- бактеріальна контамінація тонкої кишки (СНБР);
- дивертикульоз ободової кишки;
- псевдомембранозний ентероколіт;
- туберкульоз кишечника;
- целиакія;
- колоректальний рак;
- актиномікоз;
- хвороба Бехчета;
- геморой.

Неспецифічний виразковий коліт. Існує 3 ключові відмінності хвороби Крона і виразкового коліту:

Локалізація процесу. Виразковий коліт вражає винятково товсту кишку, а хвороба Крона — будь-яку частину травного тракту (рот, стравохід, шлунок, тонкий або товстий відділи кишечника, анус). На відміну від хвороби Крона запалення при ВК обмежується ураженням слизової і підслизової оболонок (мікроабсцеси з нейтрофільною інфільтрацією). Виразковий дефект може поширюватися на всю товщу стінки кишки і ускладнюватися перитонітом.

Поширеність запалення. У людей з хворобою Крона уражені ділянки чергуються зі здоровими, при виразковому коліті страждає певна частина кишки, яка не містить включення здорових тканин.

Симптоматика. На відміну від ХК, виразковому коліту притаманний дизентерієподібний початок хвороби, взаємозв'язок абдомінальних болів з дефекацією, значне збільшення частоти стула, виражений гемоколіт. Ці клінічні прояви супроводжуються анемією, тромбоцитозом, підвищенням ШОЕ, СРБ. Ендоскопічно діагностуються дифузний запальний процес, контактна кровоточивість, округлої форми виразки. Гістологічно виявляються зміни форми, крипт, зменшення або відсутність келихоподібних клітин, крипт-абсцеси.

Лімфома тонкої кишки охоплює від 10 до 15% усіх малігнізацій тонкої кишки, може бути первинним ураженням кишкової стінки або частиною системного захворювання, найтипівіша локалізація — клубова кишка.

Існує два типи первинних лімфом тонкої кишки: лімфома Ходжкіна та лімфома не Ходжкіна (велика група Т- і В-клітинних лімфом).

Для більшості пацієнтів з лімфомою тонкої кишки характерні хронічні болі в животі, діарея, яка в початкових стадіях захворювання може бути інтермітуючою. При прогресуванні захворювання первинна водяниста діарея може переходити в яскраво виражену стеаторею, що супроводжується втратою маси тіла. У 50–75% пацієнтів пальці на руках і ногах приймають форму барабанних паличок. На більш пізніх стадіях захворювання у половини пацієнтів виникає лихоманка, гепато- і спленомегалія. Діагноз базується на даних біопсії ураженого лімфовузла, КТ, МРТ, біопсії кісткового мозку.

Синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) — це обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки понад 104 м.к. (КУО)/мл кишкового вмісту за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, що надходить із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (або верхніх дихальних шляхів) або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенних представників мікробіоти товстої кишки.

Діагностика СНБР вельми складна, бо методи забору вмісту тонкої кишки занадто трудомісткі. Для цієї мети розроблено простий і зручний метод із визначення концентрації водню в повітрі, що видихається після вуглеводного навантаження глюкозою або лактозою (дихальний водневий тест). За наявності СНБР рівень водню у повітрі, що видихається, високий за рахунок утворення мікробних метаболітів у тонкій кишці.

СНБР є не самостійною патологією, а лише вторинним синдромом, супутнім багатьом патологічним станам, зокрема, при екскреторній недостатності підшлункової залози. При СНБР зазвичай буває метеоризм, порушення стільця, іноді виражена діарея.

Водночас усі зазначені симптоми не є специфічними, і пов'язати їх однозначно з СНБР неможливо.

Дивертикульозом товстої кишки називають захворювання, при якому відбувається утворення поодиноких або множинних грижеподібних випинань слизової оболонки (дивертикулів) назовні за межі кишкової стінки. Дивертикульоз товстої кишки зустрічається у 25% дорослого населення. У жінок захворювання діагностують частіше, ніж у чоловіків: 55% і 45% відповідно.

Клінічних проявів дивертикульозу немає. З розвитком дивертикуліту з'являються болі внизу живота, нестійкі випорожнення, ректальні кровотечі, зниження апетиту, нудота, іноді блювота. Виразене запалення супроводжується субфебрилітетом і лейкоцитозом. Пальпація живота в зоні ураження викликає різкий біль, відзначається помірне напруження м'язів.

Діагностика включає колоноскопію, КТ, ангіографію або радіонуклідну візуалізацію.

Псевдомембранозний ентероколіт — запалення слизової оболонки тонкої і товстої кишки, що характеризується утворенням і виділенням з калом плівчастого матеріалу (структур, представлених фібрином і слизом). Захворювання є типовою госпітальною інфекцією, домінуючою серед інших госпітальних кишкових уражень.

Збудник псевдомембранозного ентероколіту — *Cl. difficile* — представник нормальної мікрофлори кишечника.

Cl. difficile викликає псевдомембранозний ентероколіт на тлі нераціональної терапії антибіотиками і цитостатиками, що викликають глибокий дисбаланс мікрофлори кишечника.

Найбільш часто коліт викликають кліндаміцин, лінкоміцин, ампіцилін, пеніцилін, цефалоспорини, тетрациклін, еритроміцин. Спосіб застосування антибіотика не має значення.

Діагностика: посів калу на *Cl. Difficile*, ЛПР, виділення з калу штамів *Cl. Difficile*, продукуючого токсини, ендоскопія (рис. 14).

Туберкульоз кишечника.

Ентероколіти туберкульозної етіології відрізняються тривалим і монотонним перебігом. Майже у всіх хворих із виразковим ураженням кишки туберкульозної етіології є туберкульозні ураження інших внутрішніх органів і систем,

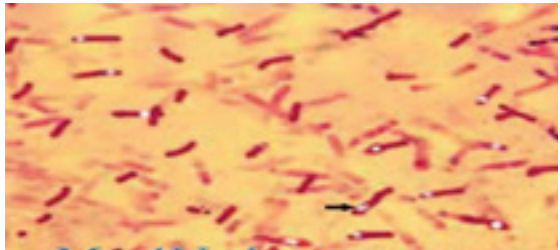


Рис. 14. Чиста культура *Clostridium difficile*. Забарвлення за Грамом

відзначаються позитивні туберкулінові проби, виявляють туберкульозні бактерії.

Виразковий туберкульоз товстої кишки, як відомо, найбільш часто поєднується з фіброзно-кавернозною або гематогенно-дисемінованою формою легеневого туберкульозу.

У більшості випадків клінічні прояви туберкульозу кишечника виражені досить чітко, проте нерідко остаточний діагноз встановлюють лише після гістологічного дослідження резецированого відділу кишки. Особливі труднощі виникають при ураженні лівої половини товстої кишки і відсутності легневих змін. Ректороманоскопія виявляє виразки або ерозії з підритими краями і дном, із сирнистими змінами або брудно-сірим нальотом. Діагноз підтверджує мікроскопічне дослідження узятих шматочків при ендоскопії.

Слід пам'ятати, що туберкульоз товстої кишки майже завжди супроводжується туберкульозним ураженням інших органів у сьогоденні або минулому.

Целіакія (глютеніна ентеропатія) — спадкове захворювання, порушення травлення, викликане пошкодженням ворсинок тонкої кишки деякими харчовими продуктами, що містять певні білки — глютен (клейковина) в таких злаках, як пшениця, жито, ячмінь і овес. Успадковується за аутосомно-домінантного типу.

Целіакія характеризується порушенням кишкового всмоктування, суб-або атрофією слизової оболонки тонкої кишки, позитивною реакцією на аглютеніну дієту (виключення з їжі продуктів зі злаків, що містять глютен). Початок целіакії нерідко збігається із введенням у харчовий раціон дитини прикорму, що містить борошняні вироби. Тому хворіють частіше діти у віці 6–12 місяців.

З'являється прискорений пінистий стілець, рясний, з різким запахом, світлий або із сіруватим відтінком, жирний. У калі, як правило, не виявляється патогенна кишкова мікрофлора. Дитина стає млявою, блідою, втрачає масу тіла, знижується апетит. Поступово розвивається дистрофія і діти набувають типового для целіакії вигляду: різке виснаження, згаслий погляд, яскраві слизові оболонки, величезних розмірів живіт. У низці випадків розвиваються набряки на нижніх кінцівках, нерідкі спонтанні переломи кісток. Важливою ознакою захворювання при тривалому його перебігу є низькорослість. Притаманні характерні морфологічні ознаки (рис. 15).

Діагностика:

- антитіла до тканинної трансглютамінази IgG, IgA;
- антитіла до дезамінованого пептиду гліадину IgG та IgA;

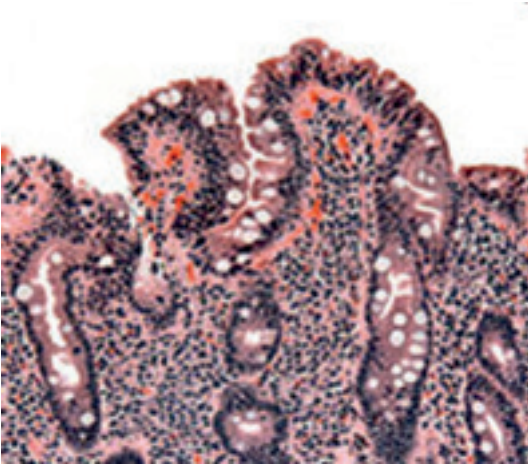


Рис. 15. Біопсія тонкого кишечника у хворого з целіакією. Видно трохи сплющена форма ворсинок, лейкоцитарна інфільтрація і гіперплазія крипт

- антитіла до ендомізію IgG та IgA;
- HLA-DQ алелі (HLA II класу).

Колоректальний рак може з'явитися за багато років до появи будь-яких симптомів. Від місця розташування пухлини в товстому кишечнику залежать і симптоми.

Праві відділи товстого кишечника більш великі. Тому ракова пухлина в цій області може вирости до великих розмірів до появи симптомів. Зазвичай, рак правих відділів товстої кишки викликає залізодефі-

цитну анемію. Це відбувається за рахунок повільної крововтрати протягом тривалого часу. При залізодефіцитній анемії відзначається стомлюваність, слабкість і задишка.

Ліві відділи товстого кишечника більш вузькі, тому пухлина лівих відділів товстої кишки може викликати часткову або повну непрохідність кишечника.

При раку, що супроводжується частковою обструкцією кишечника, відзначають такі симптоми, як запори, стрічкоподібний стілець, діарея, болі в животі, підвищене газоутворення. На ріст пухлини в кінцевих відділах товстої кишки або в прямій кишці може вказувати поява в стільці яскраво-червоної крові.

Діагностика:

- ректо- і колонофіброскопія з біопсією;
- ірієнографія з подвійним контрастуванням;
- стандартні аналізи крові;
- онкомаркери — раково-ембріональний антиген (РЕА), маркер СА 19.9.

Геморой — це варикозне розширення, запалення і тромбоз гемороїдальних вен прямої кишки. Симптоми геморою найчастіше з'являються поступово. Перші симптоми геморою у хворого: дискомфорт, відчуття чужорідного тіла в задньому проході, свербіж у зоні ануса. Ці симптоми спочатку не турбують постійно, вони з'являються тільки при збоях в роботі кишечника. Поступово, з розвитком захворювання, змінюються і симптоми геморою: випадання гемороїдальних вузлів, виділення крові з каловими масами або

без (найпоширеніший симптом геморою, зустрічається в 60–85% випадків), свербіж у зоні заднього проходу, виділення слизу.

Діагностика: пальцеве дослідження, аноскопія, ректо- і колоноскопія, ірігоскопія, сфінктерометрія, електроміографія.

Синдром Пейтца-Егерса. Синоніми: поліпоз пігментно-плямистий. Тип успадкування — аутосомно-домінантний. Частота спонтанних мутацій становить близько 40%. Локус гена невідомий.

Основна ознака цього спадкового синдрому — множинні дрібні пігментні плями (лентіго) на губах і слизовій рота. Друга складова синдрому — поліпоз тонкої кишки, товстої кишки і шлунку, який призводить до нападів болю у животі і шлунково-кишкових кровотеч. Поліпи являють собою гамартоми; вони є у переважної більшості, але не у всіх хворих (рис. 16).



Рис. 16. Синдром Пейтца-Егерса. Множинні темно-коричневі лентіго на червоній облямівці нижньої губи

Лікування

Лікування ХК повинно бути комплексним і включати нутритивну підтримку, медикаментозне, а за необхідності хірургічне лікування, психологічну допомогу.

Нутритивна підтримка. Відповідно до рекомендацій ESPGHAN (2014 р.), у періоді загострення захворювання рекомендується повне ентеральне харчування тривалістю не більше 6–8 тижнів, ефективність якого для індукції ремісії у дітей з ХК становить 50–80%, але переважно у хворих з ураженням товстої кишки.

Сьогодні в світі виробляється більше 200 сумішей для ентерального харчування, серед яких широке впровадження у практику педіатрії отримали такі лікувальні суміші, як Модулен і Ресурс® Оптима.

Модулен — суха повноцінна збалансована суміш на основі казеїну. До її складу входять білки, жири, вуглеводи в оптимальному співвідношенні, а також вітаміни, макро- і мікроелементи.

Модулен не містить лактози і глютену; вуглеводний компонент представлений мальтодекстрином для підтримки невисокої осмолярності продукту. Жировий компонент суміші на 25% складається з середньолан-

цюжних тригліцеридів, які засвоюються без участі жовчних кислот, ферментів підшлункової залози, щіточної кайми кишечника.

Сприятливий вплив на клінічний перебіг захворювання обумовлено і вмістом у суміші поліпептида-трансформуючого фактору росту β -2, який сприяє не тільки зменшенню активності запального процесу, а й репарації пошкоджених тканин, розвитку толерантності до чужорідних антигенів, регуляції імунної відповіді. Модулен сприяє відновленню темпів росту, поліпшенню стану кісткової тканини, подовжує період ремісії.

Розрахунок дози суміші проводиться з урахуванням добової потреби дитини на наявну масу тіла (ккал/кг/добу). При гарній переносимості суміші її прийом триває протягом 8 тижнів, після чого на тлі розширення раціону (дієти 5П, 5) прийом суміші зберігається у дозі 400–600 мл/добу тривалістю 4 тижні, потім у дозі 200–400 мл/добу до отримання стійкої клініко-лабораторної ремісії.

При легких формах ХК суміш Modulen IBD використовують як додаткове джерело харчування у дозі 400–800 мл/добу до 6 місяців.

Ресурс® Оптимум — суха порошкова суміш для приготування питного коктейлю.

Білковий склад суміші (50% білка молочної сироватки, 50% казеїну) забезпечує організм адекватною кількістю амінокислот, а харчові волокна Превіо і живі лактобактерії стимулюють місцевий імунітет, нормалізують стан кишкової стінки. Суміш містить увесь спектр вітамінів і мінеральних речовин. Регулярний прийом суміші допомагає нормалізувати масу тіла і запобігти втраті білка.

Дітям, які не переносять глютен, можуть бути рекомендовані білкові композитні сухі суміші (Duso®, Нутрілон), які додаються у страви (каші, гарніри, десерти) в кількості 20–40 г/день.

У періоді ремісії у раціон дитини з лактазною і глютенною непереносимістю рекомендують введення таких продуктів: безлактозний йогурт, кефір, молоко, хліб, печиво з гречаної, кукурудзяної муки, овочі в відвареному вигляді (картопля, морква, кабачки, цвітна капуста, гарбуз), фрукти (яблука, груші, чорниця, малина, полуниця, чорна смородина) при відсутності індивідуальної непереносимості.

Для профілактики і компенсації втрат організмом білка, для забезпечення рідиною, поповнення або усунення дефіциту білка можуть використовуватися розчини амінокислот, жирові суміші — Інфезол 40, Аміноспоріл Н-гепа, Аміностеріл, Аміноплазмоль Б. Браун.

Амінокислоти, що входять до складу сумішей — це фізіологічні компоненти, які при парентеральному введенні швидко включаються у пул

вільних амінокислот, беруть участь у метаболічних процесах, зокрема, в біосинтезі білка.

До препаратів парентерального харчування для використання у дітей з ХК відносять жирові емульсії, які забезпечують організм хворої дитини необхідною кількістю енергії і незамінними жирними кислотами в тих випадках, коли пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане (Інтраліпід, Ліповеноз, Ліпофундин МСТ/ЛСМ 10% і 20%).

Жирові емульсії є джерелами незамінних жирних кислот — Омега-6 і Омега-3, мають азотозберігаючу дію, сприяють анаболічній спрямованості основного обміну.

Жирові емульсії першого покоління створювалися на основі соєвої олії. Другого — містили середньоланцюжні тригліцериди СМСТ; нині ці емульсії створені на основі риб'ячого жиру і містять 4 види жирів (соєве масло, середньоланцюжні тригліцериди, оливкова олія, риб'ячий жир).

Так, парентеральне харчування дозволяє проводити нутритивну підтримку у дітей, що досягається сукупністю використовуваних компонентів цієї терапії.

Медикаментозне лікування. Кортикостероїди відносяться до першої лінії лікарських препаратів для досягнення ремісії. Застосування пероральних кортикостероїдів використовуються для ремісії у дітей з помірною та активною формою хвороби, рекомендована доза для дітей становить 1 мг/кг, максимум 40 мг/добу 1 раз у день; при неефективності цю дозу можна підвищити до 1,5 мг/кг, але не більше 60 мг/добу.

Розроблена схема ESPGHAN передбачає зниження дози на 10 мг щодня протягом 4-х тижнів (перші дні тижня — по 40 мг, потім по 30 мг/добу; з 5-го тижня зниження йде на 5 мг щодня до скасування — до 11-му тижні).

Наша школа дотримується іншої схеми — первісна доза кортикостероїдів призначається протягом 4–6 тижнів з наступним щотижневим зниженням на 5 мг/2,5 мг залежно від динаміки клінічних і лабораторних маркерів активності запалення.

У разі неефективності пероральних кортикостероїдів, особливо у хворих дітей з високоактивною формою хвороби, можна застосувати їх внутрішньовенно. Найбільш швидко і ефективно досягається ремісія у пацієнтів з легкими і середньотяжкими формами хвороби.

Приблизно у 20–30% пацієнтів у періоді зниження дози розвивається стероїдозалежність, у невеликої кількості пацієнтів — повна або часткова відсутність ефекту від використання препарату.

При тривалому застосуванні кортикостероїдів (3–4 тижні) збільшується ризик розвитку побічних ефектів — кушингоїдні зміни (місяцеподібне обличчя), остеопенія, підвищення артеріального тиску, рівня глюкози в крові, ожиріння, діабет, психічні розлади. Тому доцільно динамічно контролювати лабораторні показники (глюкози, кальцію в сироватці крові, глікемічної кривої, ліпідного спектру сироватки крові) і призначати для профілактики остеопорозу препарати кальцію і вітаміну D у дозі не менше 400 мг/добу.

Для підтримки ремісії системні кортикостероїди не застосовуються.

У дітей з легкою та середньотяжкою формою ХК, переважно при ілеїті, для досягнення ремісії може бути використаний Будесонід.

Спеціально розроблена лікарська форма Буденофальку оптимально враховує фізіологічні умови пасажу шлунково-кишкового тракту — желатинова капсула розчиняється у шлунку, звільняючи близько 350 мікросферичних частинок у спеціальній кислотостійкій, але кишечнорозчинній оболонці з еугідрата; виражена локальна активність відзначається у термінальному відділі клубкової, у сліпий і висхідній кишці.

Афіність (спорідненість) Будесоніду до рецепторів у 60 разів вище, ніж у преднізолону, завдяки чому активність препарату в багато разів вище, ніж у класичних кортикостероїдів.

Будесонід майже не потрапляє в системний кровотік, що зменшує значний ризик системних побічних ефектів — в 2,4 разу рідше, ніж при прийомі еквівалентних доз преднізолону. Режим дозування препарату: первинна доза 9 мг з підвищенням до 12 мг протягом 4-х тижнів з наступним зниженням на 3 мг протягом 10–12 тижнів.

Тіопурины (Азатіоприн або 6-меркаптопурин) рекомендовані як варіант підтримуючої терапії без стероїдів у дітей з групи ризику несприятливого виходу захворювання. В якості самостійного класу лікарських засобів тіопурини не рекомендований для індукційної терапії.

Водночас у літературі наводиться стратегія «раннього» призначення тіопуринів для індукції ремісії у пацієнтів із середньотяжкими і важкими формами ХК. Ця стратегія була вивчена у 35 пацієнтів (середній вік пацієнтів — 13 років) з уперше діагностованою середньо- і тяжкою формами хвороби Крона, які отримували преднізолон ізольовано або в поєднанні з 6-меркаптопурином. Отриманими результатами показано значний стероїдозберігаючий ефект 6-меркаптопурину у вигляді зниження кумулятивної дози і тривалості використання преднізолону, а також зниження частоти рецидивів. Доза тіопуринів підбиралася індивідуально з поступовим підвищенням за умови їх переносимості та становила для азаті-

оприна 1,5–2,5 мг/кг/добу (максимум 200 мг/добу), а для 6-меркатопурина — 1,0–2,0 мг/кг/добу (максимум 150 мг/добу).

Тіопуринам притаманні побічні ефекти — лейкопенія, інфекції, панкреатит, підвищення амінотрансфераз, ризик розвитку лімфом (відзначені у 22% хворих).

Як первинна підтримуюча терапія або в разі неефективного застосування тіопуринів рекомендується застосування метотрексату, який виявив свою ефективність у 50–80% дітей. При цьому показник ремісії дорівнював 37–62% і 25–33% на 6-м і 12-му місяці відповідно і 16–35% — після першого року лікування.

Метотрексат призначається у дозі 1,5 мг/кг підшкірно 1 раз у тиждень, максимальна доза — 25 мг; через кілька місяців у стадії повної ремісії (N маркери запалення) рекомендується зниження дози до 10 мг/кг 1 раз на тиждень, максимальна доза становить 25 мг.

Під час прийому метотрексату рекомендовано застосування фолієвої кислоти 5 мг кожні 24–72 години після прийому метотрексату 1 раз у тиждень або 1 мл 1 раз на добу протягом 5 діб на тиждень.

Незважаючи на те, що в Guidelines ECCO/ESPHAGN немає рекомендацій щодо застосування препаратів класу 5-ASA, оскільки сьогодні не доведено досягнення ремісії захворювання при їх використанні, проте аміносаліцилати традиційно призначаються при легкій формі ХК.

У своїй практиці ми застосовуємо месалазин у терапевтичних дозах при загостренні легких форм ХК — 60–80 мг/кг в дозі на добу, при досягненні клініко-лабораторної ремісії у дозі 15–30 мг/кг/добу. З огляду на відносно сприятливий профіль безпеки аміносаліцилатів відмовлятися від їх застосування у дітей з мінімальним ступенем активності не варто.

Останні 20 років відзначені вдосконаленням методів лікування ХК як у дорослих, так і у дітей. Сьогодні все більше визнання знаходить новий клас препаратів — *біологічних*, які впливають на специфічні цитокіни і рецептори, вважаються основними в персистуванні запалення в кишечнику. Розроблені генно-інженерні біологічні препарати діляться на 3 групи:

1. Інгібітори некрозу пухлини (ФНП).
2. Молекул адгезії.
3. Інтерлейкінів IL-16, IL-23, IL-6, СДЗ.

Дія препаратів спрямована проти конкретних структур, що беруть участь у складних взаємодіях, обумовлених активацією імунних клітин, які призводять до блокади передачі інформації в імунній системі.

Структура розроблених міноклональних антитіл різна. Так, Інфліксимаб включає 75% людських і 25% мишачих антитіл, Адаліумаб — 100% людських антитіл. Мішенню біологічних препаратів є імунокомпетентні клітини — Т-і В-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини.

Згідно з рекомендаціями ECCO/ESPGHAN (2014) для лікування ХК у дітей терапія інгібіторами ФНП рекомендована:

- для індукції і підтримання ремісії у дітей із хронічною активністю хворобою Крона, незважаючи на попередню оптимізовану терапію імуномодуляторами;
- для індукції ремісії у дітей з активною стероїдрефрактивною хворобою;
- як первинна індукційна і підтримуюча терапія для дітей з активною періанальною фістуліруючою формою ХК у комбінації з відповідними хірургічними втручаннями.

Інфліксимаб рекомендується застосовувати в дозі 5 мг/кг у 3-х індукційних дозах протягом 6 тижнів (0–2–6) з подальшим застосуванням підтримуючої дози 5 мг/кг кожні 8 тижнів.

Адаліумаб вводиться підшкірно дітям з вагою до 40 кг — 40 мг (день 0) — 20 мг (день 15) — 20 мг 1 раз на 2 тижні. Діти з вагою > 40 кг — 80–40–40 мг.

До потенційних ризиків застосування інгібіторів ФНП відносять інфузійні реакції, серйозні інфекції, опортуністичні інфекції (грибкові інвазії, реактивація латентного туберкульозу та ін.), потенційний ризик розвитку злоякісних новоутворень, який підвищується при комбінації з тіопуринами.

Перед початком застосування інгібіторів ФНП необхідно провести скринінг на генотип В, обстеження на наявність туберкульозу, виключити важкі активні інфекції (сепсис).

Дослідження з вивчення ефективності Інфліксимаба показало, що до 10-го тижня 88,4% пацієнта відповіли на терапію, а 58,9% досягли клінічної ремісії. Аналіз результатів підтримуючого введення препарату кожні 8 або 12 тижнів дозволив зробити висновок про більшу ефективність 8-тижневої схеми введення препарату.

Ще один метааналіз ефективності і безпеки антагоністів ФНО при хворобі Крона показав їх високу ефективність і відсутність ризику збільшення смертності, малігнізації і важких інфекцій.

Наведені дані вказують на перспективність, а можливо, і перевагу призначення біологічної терапії у хворих з важкими формами ХК замість терапії глюкокортикостероїдами.

За наявності позакишкових симптомів та інших проявів ХК у дітей запропоновано низку рекомендацій.

Залучення до процесу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту обґрунтовує призначення блокаторів шлункової секреції, сукральфата, при неефективності — тіопуриніву.

Обструкція тонкого кишечника, при якій рекомендується в/в регідація, назогастральна аспірація, парентеральне харчування і в/в введення стероїдів звичайно добре коригується, але відсутність ефекту від консервативної терапії в межах 24–48 годин є показанням до хірургічного лікування.

Лікування артропатії при ХК полягає в застосуванні сульфасалазину, а при низькій його ефективності — призначенні метотрексату та/або антагоністів ФНПб.

З препаратів допоміжної, але патогенетично обґрунтованої терапії, для *корекції залізодефіцитної анемії* (нормалізації рівня гемоглобіну і запасів заліза) для пацієнтів з легкою залізодефіцитною анемією ($>10\text{g/DL}$) при неактивних маркерах запалення ефективні пероральні препарати заліза, при клінічно активному коліті — в/в введення препаратів заліза.

При *дефіциті кальцію* рекомендовані наступні дози: 450 мг кальцію у віці 1–3 роки, 800 мг — 4–8 років, 1150 мг — 9–18 років.

При *дефіциті магнію* — короткий курс (2–4 тижні) перорально до досягнення адекватних сироваткових показників.

Корекція *дефіциту вітаміну D* показана при концентрації 25 (ОН) D нижче 50 nmol/l або 20 ng/ml .

Пацієнтам, які отримують метотрексат, рекомендується прийом фолієвої кислоти 1 мг щодня або 5 мг 1 раз на тиждень.

Хірургічне лікування показано при таких ускладненнях, як свищі, тріщини анального каналу, кишкова непрохідність внаслідок стриктур кишечника, абсцеси, перфорація кишечника, неефективність адекватного медикаментозного лікування.

Диспансеризація. Тривале спостереження за хворими ХК в амбулаторних умовах переслідує мету раннього виявлення загострень і ускладнень хвороби, проведення контролю за результатами лікування.

При кожному повторному лікарському огляді рекомендується уточнити наявність симптомів хвороби, визначити вагу, провести фізикальне обстеження органів черевної порожнини, досліджувати кров, оцінити печінкові проби (кожні 6 місяців). Бажано в амбулаторному порядку з описом рецидиву хвороби мати дані про тривалість хвороби, її локаліза-

цію, активність за критеріями гістологічних досліджень, дату останнього РÖ-логічного або ендоскопічного дослідження тонкої і товстої кишки.

Оцінка ефективності лікування проводиться поступово і оцінюється за термінами зникнення симптомів (частота стільця, болі в животі, анорексія, диспепсія, пальпаторна болючість живота, лихоманка, тахікардія), даними лабораторних показників (гемоглобін, еритроцити, ШОЕ, С-реактивний білок, альбуміни, фекальний кальпротектин, електроліти).

Ефективність препаратів 5-АСК оцінюється на 14–21 день терапії, кортикостероїдів — на 7–21 день, азатіопріна — через 2–3 місяці.

Прогноз. Хвороба Крона невиліковна, частота загострень — до 10% в рік. При розвитку ускладнень або важкій формі захворювання прогноз несприятливий. При адекватному лікуванні хворі можуть вести повноцінне життя, бути адаптованим до суспільства, здобути освіту, мати сім'ю.

Список використаних джерел

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2001.
2. Бекетова Г.В., Солдатова О.В. Болезнь Крона у детей и подростков (клиническая лекция). Педиатрия. Восточная Европа. 2017;5(4):472–490.
3. Воспалительные заболевания кишечника. Клиническое руководство. Редакторы Дэниэл Дж. Штайн, Реза Шей; пер. с англ. Под редакцией проф. И.Л. Халифа. Москва: издательская группа «ГЭОТАР-МЕДИА», 2019.
4. Горелов А.В., Каннер Е.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии. Медицинский совет. 2018;2:140–145.
5. Грона В.М. и др. Об особенностях клиники и диагностики болезни Крона у детей. Здоров'я дитини. 2009;2(17).
6. Денисова М.Ф. и др. Сравнительная клиничко-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. Здоровье ребенка. 2016;2(70):10–15.
7. Ерпулева Ю.В. Использование жировых эмульсий в интенсивной терапии у детей. Росс. Вестник. 2012;11(3):132–136.
8. Ерпулева Ю.В. Парентеральное питание у детей. Росс.вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018; VIII(9):49–55.
9. Каграмова А.В., Парфенов А.И., Князев О.В. Актуальные проблемы диагностики и терапии ВЗК. Эффективная фармакотерапия. 2018;2(16):28–36.
10. Каратеев Д.Е. Биологическая терапия: реальность и перспективы. Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2014.
11. Котаев А.Ю. Принципы парентерального питания. РМЖ. 2003;28:1604.
12. Мазанкова Л.Н. и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Детские инфекции. 2010;3:65–70.
13. Першко А.М. и др. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5):140–149.
14. Руководство по лечению взрослых пациентов с болезнью Крона (American College of Gastroenterology, март 2018). <https://diseases.medelement.com/material/руководство-по-лечению-взрослых-пациентов-с-болезнью-крона-2018/872623081524005628>

15. Румянцева Г. Н. и др. Болезнь Крона у детей. Верхневолжский журнал. 2016;15(1):24–30.
16. Терещенко С. Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей: диагностика и современные подходы к терапии. Педиатрическая фармакология. 2006;3(3):47–53.
17. Терещенко С. Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии. Педиатрическая фармакология. 2009;6(2):58–66.
18. Ткачев А. В. и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012;3.
19. Федулова Э. Н. и др. Алгоритм дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на разных этапах медицинской помощи (на основе математической оценки клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных). РМЖ;2014(11):848.
20. Федулова Э. Н., Шумилова О. В., Тутина О. А. Алгоритм прогнозирования течения болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;146(10):20–25.
21. Фиокки К. Этиоптогенез воспалительных заболеваний кишечника. Колопроктология. 2015;1(51):5–20.
22. Фрейдман И. С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм). Инфекция и иммунитет. 2011;01(3):199–206.
23. Ahmad TM et al. Bowel sonography and MR enterography in children. AJR Am. J. Roentgenol. 2016;206:173–81.
24. Amil-Dias J. et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(5):818–835.
25. Ashton J. J. et al. Paediatric inflammatory bowel disease- brief update on current practice. Paediatrics and Child Health. 2018;28(11):507–514. doi.org/10.1016/j.paed.2018.08.007
26. Askling J, et al. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. Lancet. 1999;354(9185):1179.
27. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of. Scand. J. Gastroenterol. 2015;50(8):942–951.
28. Burisch S. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel diseases in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. 2014;63(4):588–597.
29. Crohn B. B. et al. Regional ileitis: A pathological and clinical entity. Mt. Sinai J Med. 1932;67(3):263–268.
30. Day A. S. et al. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(4):293–307.
31. De Jong D. J., Goullet M., Naber T. H. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(2):07–212.
32. Desong D. L. et al. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(2):207–212.
33. Dillman JR et al. Pediatric small bowel crohn disease: correlation of US and MR enterography. Radiographics. 2015;35:835–48.
34. Hakim A. et al. Comparison of small intestinal contrast ultrasound with magnetic resonance enterography in pediatric Crohn's disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2019;1–6.doi:10.1002/jgh3.12228.
35. Higuchi L. M., Bousvaros A. Diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. Доступно на сайте www.uptodate.com.

36. Hyams J. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863–873.
37. Khor B., Gardet A., Xavier R.I. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2012;474:307–317.
38. Kugathasan S et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389:1710–18.
39. Latchford A. et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *JPGN*. 2019;68(3):442–452.
40. Lees C.W. et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739–1753. doi:10.1136/gut.2009.199679.
41. Levine A. et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *J. Pediatr*. 2002;140(1):75–80.
42. Miele E. et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2018;66(4):687–708. doi: 10.1097/MPG.0000000000001896.
43. Peyrin-Biroulet L. et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):644–653.
44. Pomerri F et al. Assessing pediatric ileocolonic Crohn's disease activity based on global MR enterography scores. *Eur. Radiol*. 2017;27:1044–51.
45. Ruemelle F.M. et al. Consensus Guidelines ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2014;8(10):1179–1207.
46. Taylor SA et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018;3:548–58.
47. Tyakht A. et al. Genetic diversity of *Escherichia coli* in gut microbiota of patients with Crohn's disease discovered using metagenomic and genomic analyses. *BMC Genomics*. 2018;19(1):968.
48. Vernier-Massouille G et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106–13.
49. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Inflammatory bowel diseases: global perspective. WHO. June 2009.
50. Zakshmi S. et al. Adalimumab monotherapy is effective as combination therapy in pediatric Crohn disease. *JPGN*. 2018;66(2):594–595.

ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ

Л. І. Омельченко

Визначення

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — збірне поняття, що об'єднує гетерогенну групу хронічних запальних захворювань суглобів невстановленої етіології, тривалістю шість і більше тижнів із початком розвитку в дітей до 16 років при виключенні інших хвороб.

Термін запропонований Міжнародною антиревматичною лігою (International League of Associations of Rheumatologists — ILAR) у 1997 р. на засіданні Постійного Комітету з педіатричної ревматології і широко використовується у наукових і клінічних дослідженнях та зарубіжних публікаціях. Він уведений замість попередніх термінів — ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) та ювенільний хронічний артрит (ЮХА), що використовувались у минулому столітті та продовжують застосовуватись в окремих країнах педіатрами та дитячими ревматологами в повсякденній практиці.

Епідеміологія

Захворюваність на ЮІА становить від 2 до 16 осіб на 100 000 дитячого населення у віці до 16 років. Поширеність ЮІА в різних країнах світу — від 0,05 до 0,6%. В США вона складає 0,1–0,2%, в Швеції — 0,56%. На території Російської Федерації розповсюдженість ЮІА у дітей до 18 років — 62,3 на 100 000 населення, первинна захворюваність — 16,2 на 100 000 населення. Розповсюдженість ЮІА в Україні становить 0,3–0,4 на 1000 дитячого населення, захворюваність — 0,07 на 1000 дитячого населення. Частіше ювенільним ідіопатичним артритом хворіють діти жіночої статі, у 30–50% хворих протягом перших 2–5 років формується інвалідність, смертність становить 0,5–1%.

Етіологія

Етіологія ЮІА дотепер вивчена недостатньо. В його розвитку беруть участь спадкові та середовищні фактори, серед яких найбільше значення мають інфекційні чинники, переохолодження, інсоляція, психоемоційні стреси, профілактичні щеплення, насамперед, проведені на тлі або зразу після ГРВІ.

Серед інфекційних чинників велика увага приділяється вірусам Ебштейна-Барр, краснухи, вітряної віспи, парвовірусу B19, вірусу грипу АН₂N₂, а також мікоплазмам, хламідіям, кишковій мікрофлорі. Існують гіпотези, в яких провідна роль в етіології ЮІА відводиться так званим «артротропним» персистуючим вірусам (онкорнавіруси, ретровіруси та ін.), що вбудовуються у геном суглобових клітин і під дією певних тригерних факторів провокують імунне запалення унаслідок посилення аутоантитілоутворення.

Механізм дії інфекційних чинників пов'язують із білками теплового шоку, що синтезуються мікроорганізмами (heat-shock protein — Hsp) та можуть виступати як антигенний стимул і при певних умовах викликати втрату імунологічної толерантності до власних клітин організму. Найбільш детально прослідковано участь Hsp, зокрема головного з них — Hsp60, у розвитку патологічної імунної відповіді при інфікуванні людини хламідіями.

Значення генетичних факторів у етіології ЮІА підтверджується статтевою схильністю до захворювання у дівчат, підвищеною частотою виявлення ревматичних хвороб у родичів пробандів і монозиготних близнюків, а також частою асоціацією ЮІА з наявністю у хворих антигенів гістосумісності локусів HLA-B27, B35, DR4 та DR5, B1. До генетичних факторів, з якими пов'язаний розвиток ЮІА, відносять молекули HLA класу I і класу II, локуси генів PTPN22, PTP N2, CD 25/ IL-2 RA.

Описано асоціації окремих варіантів ЮІА з певними локусами HLA молекул. Зокрема, серопозитивний поліартрит у дітей, як і у дорослих, асоціюється з HLA DRB1*0401, ентезитасоційований артрит — з HLAB27.

Вірогідно, що захворювання на ЮІА у кожного окремого індивідуума обумовлено дією не одного, а комплексу середовищних і генетично запрограмованих чинників, які пов'язані з різними ланками виникнення та прогресування аутоімунних реакцій в організмі дитини.

Патогенез. В основі розвитку ЮІА лежить активація клітинної та гуморальної ланок імунітету (рис. 1). Чужорідний антиген поглинається і переробляється антигенпрезентуючими клітинами (дендритними, макрофагами та іншими), які презентують його (або інформацію про нього) Т-лімфоцитам, що стимулює синтез ними пептидних інформаційних молекул — цитокінів.

Цитокіни викликають утворення активованими клітинами інших цитокінів — тобто цитокіновий каскадний ефект. При цьому інтерлейкін-2 (ІЛ-2), який виробляється при активації Т-хелперів 1-го типу, взаємодіє зі специфічними ІЛ-2-рецепторами на різних клітинах імунної системи.

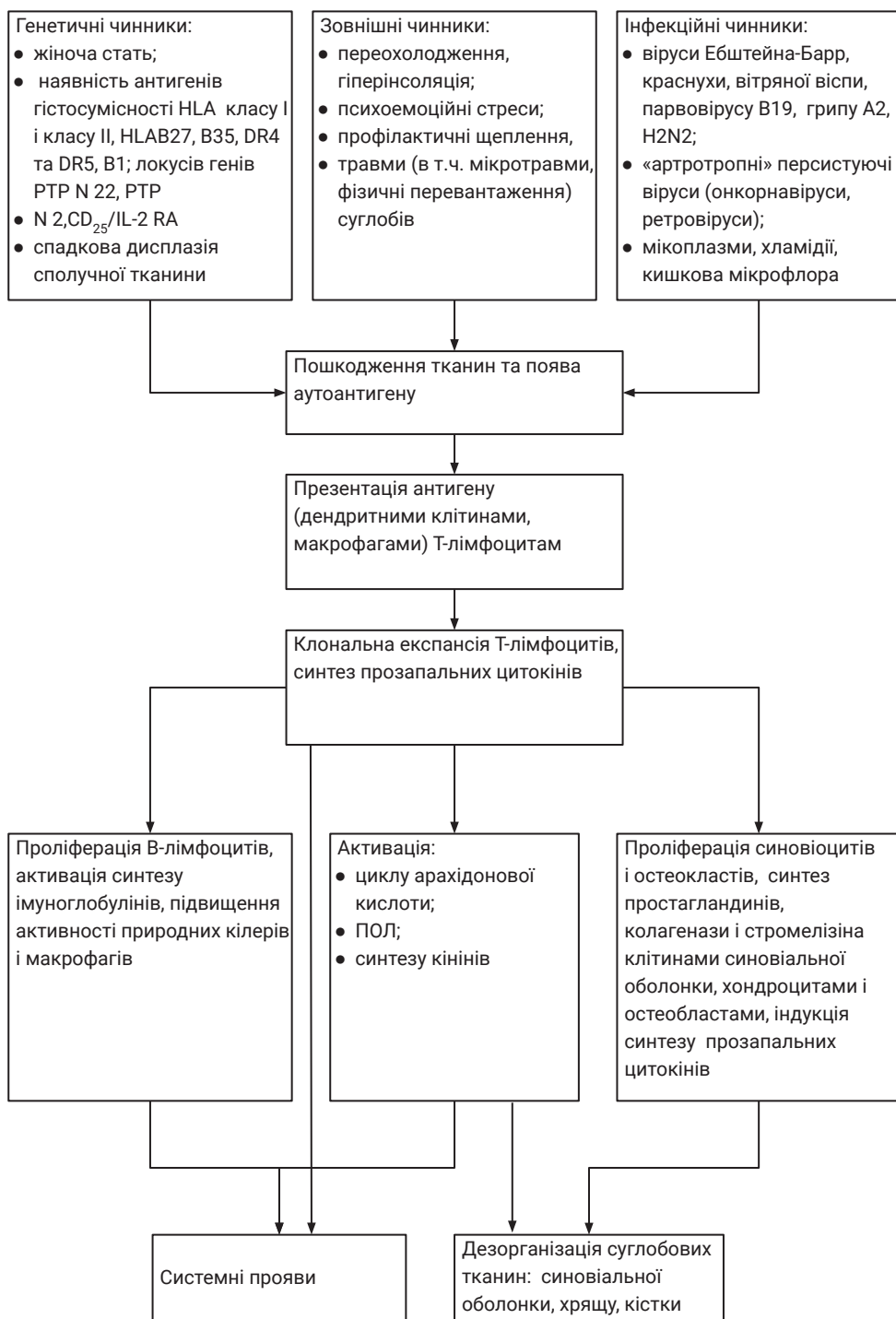


Рис. 1. Схема патогенезу ЮІА

Це призводить до клональної експансії Т-лімфоцитів і стимулює проліферацію В-лімфоцитів, активацію синтезу імуноглобулінів плазматичними клітинами, підвищення активності природних кілерів та макрофагів.

Макрофаги, активовані CD4⁺ лімфоцити, а також інші лейкоцити, фібробласти, синовіоцити, ендотеліоцити синтезують і секретують речовини, які сприяють розвитку запального процесу: прозапальні цитокіни, метаболіти арахідонової кислоти — простагландини, лейкотрієни, тромбосани; оксид азоту, розчинні протеази.

Прозапальні цитокіни (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, ІЛ-17, гранулоцитомакрофагальний колонієстимулюючий фактор) відіграють провідну роль у розвитку та підтримці хронічного аутоімунного запалення, деструкції хряща та кістки при ЮІА. Зокрема, ІЛ-1 та ФНП- α стимулюють проліферацію синовіоцитів і остеокластів, посилюють синтез простагландинів, колагенази і стромелізіна клітинами синовіальної оболонки, хондроцитами і остеобластами, а також індукують синтез інших цитокінів клітинами синовіальної оболонки, таких як ІЛ-6 і ІЛ-8. Останній посилює хемотаксис і активує поліморфноядерні лейкоцити. Активовані лейкоцити виробляють велику кількість протеолітичних ферментів, що в свою чергу підсилює процес резорбції хряща і кістки.

Поява в тканинах суглобів розчинних протеаз запускає каскад реакцій активації комплементу. В результаті утворюються анафілотоксини (C4a, C3a, C5a), що впливають на такі ланки запалення: індукція і вихід гістаміну із гранул опасистих клітин; посилення локальної гемодинаміки через розширення судин і підвищення проникності капілярів; посилення фагоцитозу; активація і хемотаксис лейкоцитів.

Під впливом тканинних протеаз активізуються процеси згортання крові. Утворений фібрин стимулює проліферацію фібробластів, що призводить до подальшого прогресування проліферативних явищ у суглобах.

Наступний каскадний процес, який відбувається під дією протеаз — це утворення із кініногенів кінінів. Кініни підвищують проникливість судин; посилюють місцевий кровообіг, викликають скорочення та/або розслаблення гладких м'язів; взаємодіють із системою комплементу (утворення C5a); підвищують фагоцитарну активність нейтрофілів; стимулюють метаболізм арахідонової кислоти.

Активація циклу арахідонової кислоти відіграє важливу роль у патогенезі ЮІА. Вивільнена із фосфоліпідів клітинних мембран під дією активованої специфічними кіназами цитозольної фосфоліпази A2 арахідонова кислота є субстратом для утворення її метаболітів: простагландинів, лей-

котрієнів, тромбоксанів. Їх гіперпродукція впливає на усі фази запалення: викликає розширення і збільшення проникливості судин, посилення локальної гемодинаміки, ексудацію, підвищену чутливість клітин до гістаміну і брадикініну, сенсibiliзацію центрів терморегуляції гіпоталамусу до дії пірогенів, подальшого підвищення синтезу і секреції цитокінів.

Під впливом підвищеної продукції цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ФНП) розвиваються основні системні прояви ЮІА — лихоманка, висипка, лімфаденопатія, схуднення, анемія.

У відповідь на антигенний стимул або ушкодження макрофаги та ендотеліальні клітини синтезують оксид азоту (NO), який викликає вазодилатацію і посилює місцевий кровообіг. NO, синтезований у макрофагах, визначає їх бактерицидну активність, викликає утворення вільних радикалів у позаклітинному просторі та ушкодження тканин.

Безпосереднім наслідком секреції активованими клітинами розчинних медіаторів запалення є хемотаксис і ексудація у порожнину суглоба лімфоцитів. Синовіальна оболонка інфільтрується лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами. Серед лімфоцитів переважають Т-хелпери з ознаками активації.

Лімфоїдна інфільтрація зумовлює формування у синовіальній оболонці «зародкових» центрів (за аналогією з лімфоїдними фолікулами лімфатичних вузлів). У них відбуваються усі класичні стадії активації, проліферації, клональної селекції лімфоцитів і утворення В-лімфоцитів, які синтезують поліклональні аутоантитіла. Серед аутоантитіл найбільш добре охарактеризований ревматоїдний фактор (РФ), який є комплексом аутоантитіл класів IgM, IgG, IgA, що спрямовані до Fc-фрагменту IgG. У сироватці крові він частіше за все визначається при поліартикулярному варіанті захворювання, в середньому у 7–14% хворих, однак у суглобовій рідині його можна знайти у 60–70% пацієнтів.

Серед антиядерних антитіл (ANA) частіше (в 75% випадків) зустрічаються антигістонові. Антитіла до цитрулінового пептиду (anti-CCP) та модифікованого цитрулінованого віментину (anti-MCV) — структурного білка синовіальної тканини є високоспецифічними для ревматоїдного ураження суглобів при ЮІА.

Поява аутоантитіл призводить до формування циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які осідають в уражених тканинах, сприяючи активації комплементу і повторному запуску каскаду запальних реакцій, хронізації запалення.

Унаслідок вищезазначених процесів відбуваються розвиток і прогресування запальних деструктивних явищ у тканинах уражених суглобів: порушення рухомості суглоба, формування деформацій та анкілозів.

Факторами ризику, що підвищують ймовірність тяжких уражень суглобів разом з тривалою персистенцією синовіїту, є генетично детерміновані порушення регуляторної функції імунної системи, що призводять до активації клону автореактивних клітин, нездатних локалізувати запальну реакцію.

Розвиток уражень інших органів і систем пов'язаний із плейотропним ефектом прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, осідання ЦІК на клітинах, розвитком запальних процесів в ендотелії судин.

Патоморфологія

Патологічна анатомія ревматоїдного артриту характеризується значною різноманітністю й складається зі змін, які виникають у тканинах суглобів і сполучній тканині інших органів. Процеси дезорганізації сполучної тканини передусім визначаються у капсулі і в навколосуглобовій тканині суглобів і проявляються її інфільтрацією лімфоцитами та плазматичними клітинами з мукоїдним набряком, фібриноїдними змінами та наступним склерозом.

Артрит починається з синовіїту, який може набувати прогресуючого і незворотного характеру. У результаті запалення відбувається проліферація синовіальної оболонки, вона перетворюється на безформну грануляційну тканину — паннус. Паннус поширюється («наповзає») на суглобовий хрящ і руйнує його.

Зміни в суглобах мають певну стадійність. У дітей частіше процес тривалий час залишається у межах першої стадії, коли суглоби значно припухають, синовіальна оболонка набрякає, потовщується, стає повнокровоною, в порожнині суглоба з'являється мутнуватий випіт. У синовії можуть зустрічатися рисоподібні тіла, поверхня суглобових хрящів відносно збережена з невеликими тріщинами і поверхневими узурами. Мікроскопічно в стромі набряклих ворсин синовіальної оболонки відзначаються фібриноїдні зміни, проліферація сіновіоцитів в судинах мікроциркуляторного русла — васкуліти.

У другій стадії підсилюється руйнування хряща, виникають внутрішньосуглобові спайки, звуження суглобової порожнини, відбувається дегенерація суглобових поверхонь кісток із розвитком дрібних кісткових дефектів (узур), продовжується утворення паннуса. У суглобових кінцях кісток наростає остеопороз, можливі переломи. Мікроскопічно разом

з картиною хронічного запалення з розвитком грануляційної тканини і склерозу спостерігаються свіжі фібриноїдні зміни і васкуліти.

Третя стадія, що характеризується розвитком фіброзно-кісткового анкілозу уражених суглобів, у дітей, як правило, при проведенні адекватної терапії зустрічається рідко.

Характерним патоморфологічним проявом ревматоїдного артрити є ревматоїдні вузлики, що утворюються у навколосуглобовій сполучній тканині, внутрішніх органах. Гістологічно — це специфічні гранулеми, що складаються з трьох шарів: центральної зони некрозу колагену і фібриноїдних змін, середньої зони палісадорозташованих епітеліоїдних клітин (змінені макрофаги) і зовнішньої зони грануляційної тканини, інфільтрованої лімфоцитами, плазматичними клітинами і макрофагами. Їх розміри і кількість можуть бути різними — поряд з великими і щільними вузлами розміром з невеликий горіх і більше зустрічаються вузлики, помітні лише під мікроскопом, вони також можуть утворювати конгломерати гранульом.

У внутрішніх органах при ЮІА є дезорганізація сполучної тканини, васкуліти з виходом в інтерстиціальний склероз. У лімфатичних вузлах, селезінці відзначається інтенсивна проліферація плазмобластів і плазматичних клітин, у кістковому мозку — пригнічення проліферації червоного паростка. Відносно часто уражаються серозні оболонки (фібринозний перикардит, плеврит), рідше серце (ексудативно-продуктивний міокардит, кардіосклероз), легені, печінка. Ураження нирок у дітей відзначають в 35% випадків (мембранозний або мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, амілоїдоз).

Залучення судинного тракту ока (іридоцикліт) призводить до ураження передньої камери ока з розвитком катаракти та пошкодженням роговиці, що загрожує частковою або повною втратою зору.

Класифікація

У Міжнародній статистичній класифікації хвороб X перегляду ювенільний ревматоїдний артрит віднесено до класу XIII — хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини, де він кодується рубрикою M08, що включає:

M08.0. Юнацький (ювенільний) ревматоїдний артрит (серопозитивний або серонегативний).

M08.1. Юнацький (ювенільний), анкілозуючий спондиліт.

M08.2. Юнацький (ювенільний) артрит з системним початком.

M08.3. Юнацький (ювенільний) поліартрит (серонегативний).

М08.4. Пауциартикулярний юнацький (ювенільний) артрит.

М08.8. Інші ювенільні артрити.

М08.9. Юнацький артрит неуточнений.

У Міжнародній статистичній класифікації хвороб XI перегляду, яка затверджена Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я в травні 2019 р. і вступить в силу з 1 січня 2022 р., ЮІА віднесено до рубрики XV — хвороби кістково-м'язової системи або сполучної тканини. Він кодується як:

FA 24.0. Ювенільний ідіопатичний артрит.

FA 24.1. Ювенільний ідіопатичний поліартрит.

FA 24.2. Ювенільний псоріатичний артрит.

FA 24.3. Ювенільний ентезитасоційований артрит.

FA 24.4. Ювенільний системний артрит.

FA 24.Y. Інші уточнені ювенільні ідіопатичні артрити.

FA 24.Z. Інші неуточнені ювенільні ідіопатичні артрити.

У клінічній вітчизняній ревматології довгий час, а окремими лікарями і дотепер, використовується запропонована російськими вченими (А. В. Долгополова, А. А. Яковлева, Л. А. Ісаєва, 1980) класифікація, у якій враховано клініко-анатомічні характеристики хвороби і відокремлено такі її форми:

- суглобова (з ураженням очей та без ураження очей) з варіантами перебігу: поліартрит, олігоартрити, моноартрит;
- суглобово-вісцеральна з варіантами перебігу: обмеженими вісцеральними, синдромом Стілла, алергосептичним синдромом (Віслера-Фанконі).
- ревматоїдний артрит у сполученні з ревматизмом, дифузними захворюваннями сполучної тканини.

Залежно від наявності або відсутності у хворих ревматоїдного фактора виділені РФ-позитивний і РФ-негативний варіанти; за перебігом хвороби — швидко прогресуючий, повільно прогресуючий та без помітного прогресування.

Сучасна класифікація, що запропонована Американською колегією ревматологів (ACR) і використовується в різних країнах світу, відокремлює три варіанти ювенільного ревматоїдного артрити (ЮРА):

- системний варіант;
- поліартикулярний варіант:
 - а) субтип з наявністю РФ
 - б) субтип з відсутністю РФ
- олігоартикулярний варіант:

- а) субтип, що зустрічається переважно у дівчаток раннього віку з наявністю АНА і високим ризиком ураження очей;
- б) субтип, що більш стосується хлопчиків середнього та старшого віку з наявністю HLA- B27
- в) субтип, який спостерігається у різних вікових групах дітей з відсутністю РФ, АНА та HLA-B27.

Ревматологами країн Північної Америки зазвичай використовується термін ЮРА, котрий включає лише полі-, олігоартикулярний і системний артрити.

Європейська школа ревматологів (EULAR) використовує термін ювенільний хронічний артрит (ЮХА), що об'єднує:

- поліартикулярний артрит, серопозитивний варіант,
- пауциартикулярний артрит (олігоартрит);
- системний артрит;
- ювенільний анкілозуючий спондиліт;
- псоріатичний артрит;
- артрит, асоційований з запальним ураженням кишків (inflammatory bowel disease).

Наприкінці XX століття Міжнародна антиревматична ліга (ILAR) запропонувала інші класифікаційні критерії, згідно з котрими ЮІА віднесено до ідіопатичного артриту дитячого віку (ЮІА) і визначено окремі нозологічні одиниці, що входять до запропонованої класифікації, яка враховує дебют і клінічний перебіг захворювання (табл. 1).

Всі наведені класифікації не є остаточними.

В останні роки вже розглядається і обговорюється Європейською педіатричною спільнотою доцільність класифікації ЮІА, в основу якої покладено імунологічні особливості різних клінічних підтипів захворювання (Генуя, Італія, Конгрес PRES, 2015).

У світі продовжуються дослідження, зокрема Північно-американським багатоцентровим консорціумом з профілактики і лікування ЮІА (CARRA) та Дитячою ревматологічною міжнародною організацією (PRINTO) з уточнення епідеміології та частоти різних підтипів ЮІА в окремих країнах і на континентах.

Розпочато також дослідження (CLARITY) з вивчення особливостей дебюту ЮІА у ранньому віці, впливу різних ризик-факторів оточуючого середовища на поширеність та клінічний перебіг окремих варіантів захворювання. Австралійський біобанк відбирає зразки крові для генетичного аналізу та пошуку нових біомаркерів різних субтипів ЮІА.

Класифікація та номенклатура ювенільного ідіопатичного артриту

№	Варіант ЮІА	Визначення
1	Системний артрит	артрит із/або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю понад два тижні з однією і більше ознаками: 1) короткотривалий, нефіксований еритематозний висип; 2) генералізоване збільшення лімфатичних вузлів; 3) гепато- і спленомегалія; 4) серозити
2	Олігоартрит персистуючий	артрит 1–4-х суглобів упродовж перших 6-ти місяців хвороби; артрит не більше 4-х суглобів упродовж усієї хвороби
3	Олігоартрит поширений	артрит 1–4 суглобів упродовж перших 6-ти місяців хвороби; артрит 5-ти і більше суглобів після 6-ти місяців хвороби
4	Поліартрит (ревматоїдний фактор позитивний)	артрит більше 5-ти суглобів упродовж перших 6-ти місяців хвороби, асоційований із додатним ревматоїдним фактором у двох тестах упродовж 3-х міс.
5	Поліартрит (ревматоїдний фактор негативний)	артрит більше 5-ти суглобів упродовж перших 6-ти місяців хвороби, ревматоїдний фактор від'ємний
6	Ентезит-артрит	артрит і ентезит і/або із двома наступними ознаками: 1) чутливість сакроілеальних з'єднань і/або запальний біль у спині; 2) наявність HLA B27; 3) сімейний анамнез, який свідчить про підтверджені лікарями HLA B27-асоційовані захворювання у осіб першого і другого ступеня спорідненості; 4) передній увеїт, як правило, асоційований із болем, почервонінням і світлобоязню; 5) початок артрити у хлопців після 6-ти років
7	Псоріатичний артрит	артрит і псоріаз або артрит і наявність двох із наступних ознак: 1) дактиліт; 2) зміни нігтів (синдром «наперстка», оніхолізіс); 3) сімейний псоріаз, підтверджений дерматологом у осіб першого ступеня спорідненості
8	Інші артрити	артрити неясної етіології, які персистують 6 тижнів, у дітей і: А — цілком не відповідають критеріям жодної категорії або Б — відповідають більш ніж одній із представлених категорій

* Адаптовано за: R. E. Petty, T. R. Southwood, J. Baum, et al., Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban (1997), J. Rheumatol, 25 (1998), 1991–1994. (Цитовано: Ювенільний ідіопатичний артрит). За ред. Ярина Бойко. — Львів: ДП «ВСВ» Світ, 2017, 175 с).

Цілком можливо, що в близькому майбутньому завдяки розширенню уявлень щодо імунологічної та генетичної природи юнацького артрити, уточненню етіології, особливостей дебюту окремих форм захворювання буде запропонована більш удосконалена класифікація ревматоїдного (ідіопатичного) артрити в дітей.

Клініка

В клінічній картині більшості варіантів ЮІА домінує **суглобовий синдром**. Він проявляється болем або болючістю, набряклістю, зміною форми (дефігурація) суглобів, обмеженням обсягу активних і пасивних рухів, підвищенням локальної температури. Виражена гіперемія шкіри над ділянкою суглобів не характерна для суглобового синдрому в дітей.

Найбільш часто уражаються колінні, гомілковостопні, променево-зап'ясткові, ліктьові суглоби, проксимальні міжфалангові суглоби II, III, IV пальців кисті; трохи рідше — п'ястково-фалангові, суглоби стоп, кульшові, суглоби шийного відділу хребта, скронево-нижнещелепні. У 1/3 хворих появи артрити передують артралгії різної інтенсивності, тривалості та поширеності. У більшості хворих із залученням у запальний процес одного суглоба артралгії турбують у тих суглобах, де згодом розвивається артрит.

Больовий синдром у вигляді поліартралгій, міалгій, осалгій, може виникати періодично або бути постійним і підсилюватись при пальпації, активних і пасивних рухах.

При неадекватній терапії, і особливо за наявності у дитини важкого, резистентного до загальноприйнятого лікування поліартикулярного або системного варіантів ЮІА згодом можуть формуватися контрактури, підвивихи суглобів, анкілози, подовження або укорочення однієї з кінцівок. Ураження кульшових суглобів може призводити до появи «качиної ходи», посилення лордозу в поперековому відділі хребта. При залученні в патологічний процес скронево-нижнещелепних суглобів формується мікрогнатія («пташина щелепа»), обмежується відкривання рота.

Ураження м'язів спостерігається у 70–75% хворих з ЮІА. Характерними вже для початкової стадії захворювання є: міалгії, міозит з вогнищами некрозу і атрофії м'язів. Причиною атрофії є вплив прозапальних цитокінів, які викликають міоліз та обмеження рухів кінцівок. Існує прямий кореляційний зв'язок між ступенем м'язової атрофії, активністю і тяжкістю ЮІА. Переважають м'язові гіпотрофії проксимальніше хворих суглобів, які особливо чітко виражені при генералізованому процесі зі значним зниженням функції суглобів і м'язовими контрактурами. Міо-

зит, міальгії частіше спостерігаються при системному варіанті з відстроченим суглобовим синдромом.

До екстраартикулярних проявів ЮІА відносять ревматоїдні вузлики, які зустрічаються у 5–12% хворих дітей, переважно при серопозитивному поліартикулярному варіанті ЮІА. Ревматоїдні вузлики розташовуються підшкірно — у місцях найбільшого тиску і травматизації: в ділянці ліктьових суглобів, на розгинальних поверхнях передпліч, на кистях рук у ділянці міжфалангових суглобів, у ділянці п'яткових сухожилів. Розміри вузликів — близько 2–3 мм, вони безболісні, рухливі, еластичні, майже безсимптомні. Їх число може варіювати, збільшуватися або зменшуватися у процесі хвороби аж до повного зникнення.

Клінічний перебіг ЮІА характеризується також вираженим **інтоксикаційним синдромом**, який проявляється слабкістю, загальним недоманням, порушенням сну, зниженням апетиту і маси тіла.

Гіпертермічний синдром відзначається у 2/3 пацієнтів з ЮІА. У більшості хворих дітей підвищення температури тіла до субфебрильних цифр спостерігається у гострому періоді захворювання і є нетривалим. Висока і тривала лихоманка типова для системного варіанту захворювання.

Патогномонічним для ЮІА симптомокомплексом, який зустрічається у 8–10% хворих, частіше у дівчаток раннього віку при РФ-негативному, АНА-позитивному варіанті моно- або поліартриту, вважається **ураження очей** з розвитком іридоцикліту, стрічкоподібної дистрофії рогової, катаракти, які можуть виникати в будь-якому періоді хвороби і навіть передувати розвиткові суглобового синдрому. Основними клінічними проявами специфічного ревматоїдного ураження очей є: ірит, іридоцикліт, рідше хоріоїдит або увеїт, що протікають, як правило, субклінічно — без вираженого болю, але супроводжуються в окремих випадках підвищеною світлочутливістю. Прогноз ураження очей при ЮІА серйозний — інвалідизація по стану зору серед дітей, які перенесли увеїт, складає до 50%, а у 5% хворих розвивається одно- або двобічна сліпота.

Ураження шкіри при ЮІА проявляється порушенням трофіки (сухість, витончення), підшкірними крововиливами і дрібноточковим некрозом внаслідок васкуліту. Характерними є долонні і підшвенні капілярити, інфаркти шкіри в ділянці нігтьових пластинок (дігитальний артеріїт), геморагічні прояви в ділянці гомілок, livedo reticularis. Вазомоторні розлади, що проявляються зниженням температури і ціанозом шкіри кистей і стоп, виявляються у 40–70% випадків серед дітей з ЮІА. Часто розвиваються вазомоторні кризи за типом синдрому Рейно.

Ураження шлунково-кишкового тракту у більшості випадків є ятрогенним у результаті довготривалої терапії: гастрити, ерозії, виразки шлунку, дванадцятипалої кишки, кровотечі, синдром мальабсорбції.

Ураження нервової системи проявляється периферичною поліневропатією, характерними проявами якої є: парестезії, печія у кінцівках, знижена тактильна і больова чутливість, рухові розлади. Можливі вегетативні порушення: гіпер-, гіпотермія, підвищена пітливість, трофічні розлади у хворих на ЮІА, нерідко розвиваються різні ендокринопатії, зокрема аутоімунний тиреоїдит.

Окремі варіанти ЮІА мають особливості клінічного перебігу.

Системний варіант перебігу

На частку системного артриту припадає 10–20% випадків. Розвивається у будь-якому віці. Хлопчики і дівчатка хворіють з однаковою частотою. Діагноз системного ЮІА встановлюється за наявності артриту, що супроводжується лихоманкою протягом мінімум 2 тижнів у поєднанні з двома і більше нижче перерахованими ознаками:

- висипання на шкірі;
- серозит;
- генералізована лімфаденопатія;
- гепатомегалія та/або спленомегалія.

Системний варіант ЮІА може перебігати з олігоартритом, поліартритом (синдром Стіла) або з відстроченим суглобовим синдромом (алерго-септичний варіант, субсепсис Віслера-Фанконі). Перебіг захворювання — гострий чи підгострий.

При системному варіанті з поліартритом з початку хвороби формується поліартикулярний або генералізований суглобовий синдром з ураженням шийного відділу хребта, великих суглобів (колінних, кульшових, гомілковостопних) з переважанням проліферативно-ексудативних змін, швидким прогресуванням суглобового синдрому і розвитком стійких деформацій, контрактур, аміотрофії, гіпотрофії (рис. 2). У частини хворих розвивається коксит з наступним асептичним некрозом голівки стегнових кісток.



Рис. 2. ЮІА системний. Тяжке ураження колінних суглобів у хлопчика 12 років, який не отримував протокової терапії

При відстроченому суглобовому синдромі, який з'являється через кілька місяців, а іноді й років після дебюту системних проявів, дитину турбують артралгії та міалгії, що підсилюються на висоті лихоманки.

Лихоманка у хворих на системний варіант ЮІА — фебрильна або гектична, з підйомами температури переважно в післяобідній або вечірній час. Піки гарячки часто супроводжуються ознобом, макулопапулярним висипом, міалгіями. При зниженні температури виникають проливні поти. В проміжках між підйомами температури самопочуття хворих значно покращується.

Для ревматоїдної екзантеми найбільш характерні плямисті, плямисто-папулярні елементи (рідко — уртикарні або геморагічні) 2–5 мм у діаметрі на розгинальних поверхнях кінцівок, навколо суглобів, на грудях, сідницях. Відзначається позитивний симптом Кебнера — поява нових висипань у місцях тертя або розчісування, посилення інтенсивності або рецидивування висипки після гарячої ванни або емоційних перевантажень. Екзантема швидко зникає при нормалізації температури; довше персистує при варіанті з відстроченим суглобовим синдромом.

При системному варіанті ЮІА уражаються внутрішні органи. Ураження серця перебігає частіше за типом міоперикардиту, рідше розвивається ендокардит або ураження коронарних артерій. Майже у половини дітей з високою активністю хвороби визначається дифузний кардит з типовою клінікою: акроціаноз, тахі- рідше брадикардія, кардіомегалія, розлита пульсація серця, приглушеність тонів, систолічний шум на верхівці і V точці. З'являються симптоми недостатності кровообігу по ліво-, правопушечковому типу (збільшення печінки, набряки).

Ураження легень може проявлятися пневмонітом або плевропневмонітом. Клінічна маніфестація не має патогномонічних симптомів: задишка, нав'язливий малопродуктивний кашель, рясні катаральні симптоми в легенях у вигляді крепітації, дрібнопухирцеві вологі хрипи, частіше в правій легені. Можливий розвиток фіброзуючого альвеоліту.

Полісерозит, як правило, проявляється перикардитом, плевритом, рідше перигепатитом, периспленітом, серозним перитонітом. Ураження очеревини може супроводжуватися болями в животі різного характеру. При ЮІА полісерозит характеризується невеликою кількістю рідини в серозних порожнинах.

При системному ЮІА можуть спостерігатись явища васкуліту — долонні, рідше підшвенні капілярити, локальні ангіоневротичні набряки (частіше в ділянці кистей), поява ціанотичного забарвлення проксималь-

них відділів верхніх і нижніх кінцівок (долонь, стоп) і мармуровості шкірних покривів.

Лімфаденопатія — часта ознака системного варіанту ЮІА. Збільшення лімфатичних вузлів, як правило, є симетричним. Вони рухливі, безболісні, не спаяні між собою або з прилеглими тканинами, м'яко- або щільноеластичної консистенції.

У більшості хворих визначають збільшення розмірів печінки, рідше селезінки, які, як правило, безболісні при пальпації, з гострим краєм щільноеластичної консистенції.

При лабораторному обстеженні у крові хворих виявляють нейтрофільний лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, підвищення концентрації СРБ, гіпертромбоцитоз, анемію; у сироватці крові високий рівень прозапальних цитокінів та матричних металопротеаз (ММР-3).

Описано дві підгрупи пацієнтів з системним ЮІА.

Для домінантної групи з переважним підвищенням рівня ІЛ-6 характерним є наявність стійкої гіпертермії, важкого прогресуючого ураження суглобів, підвищення рівня матричних металопротеаз у крові. У хворих прогресує остеопороз, є відставання у рості.

У пацієнтів з більш високим рівнем ІЛ-18 (суперсімейство ІЛ-1) частіше виявляється синдром поліорганного ураження та майже в 10% випадків розвивається САМ (синдром активації макрофагів). Провідна роль ІЛ-18 у формуванні клінічної картини у хворих цієї домінантної групи наближує системний ЮІА до автозапальних захворювань.

При системному варіанті ЮІА у хворих можуть розвинути такі ускладнення:

- серцево-легенева недостатність;
- затримка росту (особливо виражена на початку захворювання у ранньому дитячому віці, при поліартикулярному суглобовому синдромі);
- інфекційні ускладнення (бактеріальний сепсис, генералізована вірусна інфекція);
- амілоїдоз — вторинний амілоїдоз із переважним ураженням нирок розвивається у менш ніж 20% хворих при тривалому перебігу ЮІА (через 7–10 років) і проявляється стійкою протеїнурією, циліндрурією за відсутності еритроцитурії і лейкоцитурії, периферичними набряками (відкладання амілоїду можливе також у стінках судин, кишечнику, печінці, міокарді);
- синдром активації макрофагів.

Синдром активації макрофагів — важке потенційно життєво небезпечне ускладнення, характеризується різким погіршенням стану хворої дитини, гектичною лихоманкою, поліорганною недостатністю, геморагічним висипом, кровоточивістю слизових оболонок, порушенням свідомості, комою, лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, тромбоцитопенією, лейкопенією, зниженням ШОЕ, підвищенням сироваткового рівня тригліцеридів, феритину, активності трансаміназ, підвищенням вмісту фібриногену і продуктів деградації фібрину (рання доклінічна ознака), зниженням рівня факторів згортання крові (II, VII, X). У пунктаті кісткового мозку виявляють велику кількість макрофагів, фагоцитуючі гемопоетичні клітини. Розвиток синдрому активації макрофагів можуть спровокувати вірусна інфекція (цитомегаловірус, вірус Ебштейна-Барр, герпесу), лікарські препарати (НПЗП, солі золота, сульфасалазин та ін.) При розвитку синдрому активації макрофагів можливі летальні наслідки.

Олігоартикулярний варіант

На частку олігоартикулярного (пауциартикулярного) варіанту ЮІА припадає близько 30–40% випадків (рис. 3).

Підтип із раннім початком розвивається у віці від 1 року до 5 років. Зустрічається переважно у дівчаток. Для суглобового синдрому характерне ураження колінних, гомілковостопних, ліктьових, променезап'ясткових та міжфалангових суглобів, часто асиметричне (рис. 4). У 25% хворих перебіг суглобового синдрому агресивний із розвитком деструкції в суглобах.

Іридоцикліт виникає у 30–50% хворих, відзначається висока частота пацієнтів — позитивних АНА.



Рис. 3. ЮІА, олігоартрит, ураження лівого колінного суглоба



Рис. 4. ЮІА. Ураження міжфалангового суглоба кисті у дитини 2 р. 3 міс.

Підтип із пізнім початком (10–15% випадків) найчастіше відносять до дебюту юнацького анкілозуючого спондиліту. Розвивається у віці 8–15 років. Хворіють переважно хлопчики (90%). Суглобовий синдром — асиметричний. Уражаються суглоби переважно нижніх кінцівок (п'яткової делянки, суглоби стоп, кульшові суглоби), а також ілеосакральні зчленування, поперековий відділ хребта. Розвиваються ентезопатії. Перебіг суглобового синдрому дуже агресивний, у хворих швидко розвиваються деструктивні зміни (особливо в кульшових суглобах) і інвалідизація. У 5–10% розвивається гострий іридоцикліт.

Підтип, що зустрічається у всіх вікових групах, характеризується початком у віці після 5–6 років. Частіше хворіють дівчатка. Суглобовий синдром протікає, як правило, доброякісно, з неважкими ентезопатіями, без деструктивних змін у суглобах.

Ускладненнями олігоартрикулярного варіанту ЮІА є:

- асиметрія росту кінцівок у довжину;
- розвиток увеїту (катаракта, глаукома, сліпота);
- інвалідизація (за станом опорно-рухового апарату, очей).

Поліартрикулярний варіант

На частку поліартрикулярного варіанту ЮІА доводиться 30–40% випадків. У всіх класифікаціях поліартрикулярний варіант залежно від наявності або відсутності ревматоїдного фактора поділяють на два підтипи: серопозитивний і серонегативний.

Серопозитивний за ревматоїдним фактором підтип становить близько 10% випадків. Розвивається у віці 8–15 років. Частіше хворіють дівчатка (80%). Цей варіант розцінюють як ревматоїдний артрит дорослих з раннім початком. Хоча у дітей є певні фенотипові відмінності перебігу захворювання. Перебіг хвороби підгострий, характерним є симетричний артрит із залученням метакарпофалангових, проксимальних міжфалангових суглобів рук, промене-зап'ясткових, гомілково-стопних, а також дрібних суглобів стоп (рис. 5).

Структурні зміни в суглобах розвиваються протягом перших 6 місяців хвороби



Рис. 5. ЮІА, поліартрит, ураження проксимальних міжфалангових суглобів кистей рук

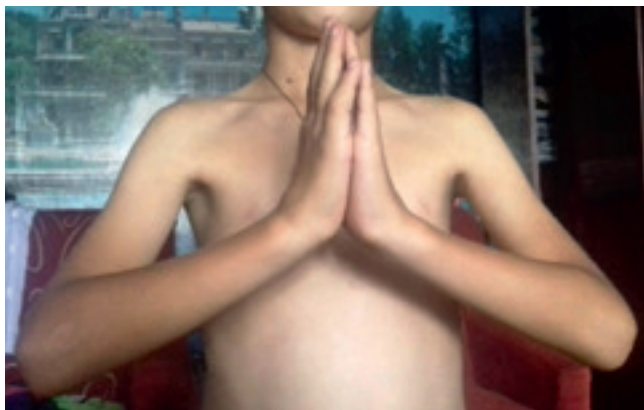


Рис. 6. ЮІА, поліартрит. Ураження променезап'ясткових, ліктьових і суглобів кисті

з формуванням анкілозів у дрібних суглобах зап'ястя вже до кінця першого року хвороби. У 50% пацієнтів розвивається деструктивний артрит, що призводить до каліцтва.

Серонегативний за ревматоїдним фактором підтип становить менше 20–30% випадків. Розвивається у віці 1–15

років. Частіше хворіють дівчатка. Перебіг захворювання — підгострий або хронічний.

Суглобовий синдром характеризується симетричним ураженням великих і дрібних суглобів (рис. 6), включаючи скронево-нижньощелепне зчленування і шийний відділ хребта. Перебіг артриту в більшості відносно доброякісний, у 10% пацієнтів розвиваються тяжкі деструктивні зміни в кульшових і скронево-нижньощелепних суглобах. Існує ризик розвитку увеїту. У низці випадків захворювання супроводжується субфебрильною лихоманкою і лімфаденопатією.

Ускладнення поліартрикулярного варіанту:

- згинальні контрактири в суглобах;
- важка інвалідизація (особливо при ранньому початку);
- затримка росту (при ранньому початку захворювання і високій активності ЮІА).

Діагностика

ЮІА визначають шляхом аналізу анамнестичних і клінічних даних у хворого, а також при виключенні інших захворювань, які можуть мати схожу клінічну картину. Найчастіше в Україні використовують критерії діагностики ЮРА Американської колегії ревматологів та ЮІА Європейської антиревматичної ліги.

У діагноз виносять варіант хвороби, ступінь активності, позитивність (або негативність) за ревматоїдним фактором, анатомічний клас (рентгенологічна стадія за Штейнброкером), функціональний клас, а також ускладнення захворювання та ускладнення терапії.

Лабораторні показники при ЮІА частіше відображають наявність і виразність запального процесу і тому є неспецифічними. Найбільш типові:

- підвищений вміст у крові СРБ, сіалових кислот, серомукоїду, фібриногену;
- зміни протеїнограми — підвищений рівень α_2 - і γ -глобулінових фракцій;
- прискорення ШОЕ та зміни у формулі крові: помірний лейкоцитоз; при тривалому перебігу розвивається лейкопенія; еозинофілія (при вісцеритах, васкулітах); тромбоцитоз, рідко тромбоцитопенія; анемія складного генезу, ретикулоцити в межах нормальних величин, може бути гемоліз;
- підвищений вміст у крові прозапальних цитокінів: ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-18;
- знижений вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів, зміна співвідношень субпопуляцій лімфоцитів: зниження кількості Т-супресорів/цитотоксиків (CD8+) та підвищення рівня Т-хелперів (CD4+), що призводить до підвищення хелперно-супресорного коефіцієнта (CD4/CD8);
- підвищений рівень Ig A, Ig G, Ig M, ЦІК, поява РФ;
- визначення антинуклеарних антитіл у підвищеному титрі, рідше — виявлення високочутливих (65–87%) та високоспецифічних (95–99%) для ЮІА антитіл до циклічного цитрулінового пептиду — анти-ССР та/або антитіл до модифікованого цитрулінового віментину — анти-MCV, антитіл до ДНК;
- підвищена концентрація кріоглобулінів (часто змішаного характеру, особливо при вісцеритах).

При олігоартикулярному варіанті з раннім початком можуть виявлятися типові для ЮІА запальні зміни показників крові, але у частини хворих лабораторні показники знаходяться у межах норми. У 80% хворих виявляють ANA в сироватці крові, РФ негативний, характерною є висока частота виявлення HLA A2.

При олігоартикулярному варіанті з пізнім початком у клінічному аналізі крові виявляють гіпохромну анемію, нейтрофільний лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, підвищення сироваткової концентрації IgM, IgG, СРБ. Значно рідше виявляють ANA в невисокому титрі; РФ, як правило, не виявляється. Високою є частота виявлення антигену HLA B27.

При поліартикулярному варіанті виявляють гіпохромну анемію, незначний нейтрофільний лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$), ШОЕ вище за 40 мм/год.

Іноді визначають ANA в сироватці крові в невисокому титрі. Тест на РФ позитивний при серопозитивному варіанті ЮРА, негативний — при серонегативному варіанті. Саме при цьому варіанті частіше виявляють анти-CCP та анти-MCV антитіла, підвищені сироваткові концентрації IgM, IgG, СРБ. При серопозитивному варіанті ЮІА у хворих виявляється HLA DR4 антиген.

При системному варіанті ЮІА часто виявляють лейкоцитоз (до 30–50 тис. лейкоцитів) з нейтрофільним зсувом вліво (до 25–30% паличкоядерних лейкоцитів, іноді до мієлоцитів), підвищення ШОЕ до 50–80 мм/год, гіпохромну анемію, тромбоцитоз, підвищення СРБ, IgM і IgG у сироватці крові. Можуть визначатись антитіла до ДНК та антифосфоліпідні антитіла.

Активність ЮІА встановлюється у межах трьох ступенів:

I ступінь (мінімальна активність). Незначні болі в суглобах, ранкова скутість зранку до 60 хв., незначні ексудативні зміни в суглобах, температура місцево підвищена або нормальна, ШОЕ підвищена до 20 мм/год., вміст α_2 -глобулінів підвищений до 12%, СРБ (+).

II ступінь (середня активність). Болі в суглобах як при рухах, так і в спокої, скутість утримується до обіду, виражене больове обмеження рухів у суглобах, помірні стабільні ексудативні симптоми. Помірна гіпертермія шкіри над суглобами. Виявляються окремі симптоми ураження внутрішніх органів. ШОЕ — 25–40 мм/год., лейкоцитоз до $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, рівень α_2 -глобулінів підвищений до 15%, СРБ (++), підвищений рівень сіалових кислот, фібриногену.

III ступінь (висока активність). Сильні болі в суглобах у спокої, виразні ексудативні прояви (гіперемія, набряк, гіпертермія), скутість протягом дня, значне обмеження рухів. Ознаки вісцеритів (плеврит, перикардит, нефрит та ін.). Фебрильна температура тіла. ШОЕ >40 мм/год., лейкоцитоз $>15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, α_2 -глобуліни $>15\%$, СРБ (+++) або (++++) , різко підвищений рівень фібриногену, сіалових кислот.

Важливий етап обстеження пацієнта — рентгенологічне дослідження суглобів, що дає змогу визначити стан не тільки кістково-хрящових елементів, а й виявити зміни м'яких периартикулярних тканин — найбільш ранні та постійні рентгенологічні ознаки ЮІА. При переважанні ексудативних процесів ці зміни характеризуються збільшенням об'єму периартикулярних м'яких тканин і потовщенням капсули суглоба, нечіткістю контурів кісток, завуальованістю і розширенням суглобової щілини. При переважанні проліферативних змін і в період зменшення активності процесу відзначається ущільнення м'якотканинних периартикулярних

структур зі збереженням нечіткості контуру суглобової щілини. При прогресуванні хвороби з'являються зміни, обумовлені деструкцією кісток, фіброзуючими змінами навколосуглобових тканин.

Визначення стадії анатомічних змін у суглобах проводять за Штейн-брокером:

- I стадія — епіфізарний остеопороз;
- II стадія — епіфізарний остеопороз, розволокнення хряща, звуження суглобової щілини, поодинокі ерозії;
- III стадія — деструкція хряща і кістки, формування кістково-хрящових ерозій, підвищення в суглобах;
- IV стадія — критерії III стадії + фіброзний або кістковий анкілоз.

Значно раніше ознаки ураження суглобів виявляють при їх ультразвуковому дослідженні (УЗД), яке дає змогу визначити навіть невеликий об'єм випоту в порожнині суглобу, зміни синовіальної оболонки, суглобового хряща, початок утворення паннусу. За допомогою доплерівського сканування можна оцінити васкуляризацію синовіальної оболонки. Також за допомогою УЗД визначаються ширина суглобових щілин, контури кісток, кісткові ерозії.

У діагностично складних випадках (для виключення чужорідного тіла в порожнині суглоба, уточнення стану зв'язкового апарату, виключення остеохондропатій, травматичних ушкоджень хрящової тканини, пухлин) застосовують КТ або МРТ суглобів. МРТ суглобів може бути використано для ранньої діагностики ЮІА протягом перших 3 місяців захворювання, коли ще немає рентгенологічних змін.

За наявності вираженого синовііту застосовують дослідження синовіальної рідини, отриманої за допомогою пункційної біопсії суглоба. При ЮІА спостерігається збільшення кількості лімфоцитів, в'язкість секрету знижена, муциновий згусток крихкий, визначаються рогоцити, зниження вмісту комплементу або кількох його компонентів (C3, C4), підвищення рівня прозапальних цитокінів, ЦІК.

Для діагностики ступеня остеопорозу застосовує денситометрію (визначення мінеральної щільності кісткової тканини).

Для оцінки функціональної недостатності визначають функціональний клас за Штейнброкером:

- I клас: функціональна здатність суглобів і можливість до самообслуговування збережені;
- II клас: функціональна здатність суглобів частково втрачена, здатність до самообслуговування збережена;

- III клас: функціональна здатність суглобів і здатність до самообслуговування частково втрачені;
- IV клас: функціональна здатність суглобів і здатність до самообслуговування втрачені повністю.

За наявності міоперикардиту на ЕКГ визначають ознаки перевантаження лівих і/або правих відділів серця, порушення коронарного кровообігу, значні порушення реполяризації шлуночків, аритмії.

ЕхоКГ дає змогу виявити дилатацію лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка, гіпокінезію задньої стінки лівого шлуночка та/або міжшлуночкової перегородки; ознаки відносної недостатності мітрального та/або трикуспідального клапанів, підвищення тиску в легеневій артерії; при перикардиті — сепарацію листків перикарда, наявність вільної рідини в порожнині.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини виявляють збільшення розмірів серця за рахунок лівих відділів (рідше тотальне), збільшення кардіоторакального індексу, посилення судинно-інтерстиціального малюнка, вогнищеві тіні. При фіброзуючому альвеоліті на ранніх стадіях виявляють посилення і деформацію легеневого малюнка, при прогресуванні — тяжисті ущільнення, комірчасті просвітлення, формується картина «сотових» легень.

Диференціальну діагностику ЮІА проводять із захворюваннями, які можуть дебютувати проявами суглобового синдрому (оліго- або поліарткулярний варіанти ЮІА) або тривалим фебрилітетом і симптомами хронічної неспецифічної інтоксикації (системний варіант ЮІА). Для верифікації діагнозу ЮІА виключаються:

- *Інфекційні та інфекційно-алергічні захворювання*: гостра ревматична лихоманка; інфекційно-алергічний артрит; реактивні артрити; септичний артрит; менінгококцемія; хвороба Лайма (системний кліщовий бореліоз); остеомієліт (в т.ч. хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт); туберкульоз; вірусні артрити; бруцельоз; ієрсиніоз; гонорея; сифіліс.
- *Спондилоартропатії*: ювенільний анкілозуючий спондиліт; псоріатичний артрит; артрити при запальних захворюваннях кишок; хвороба Рейтера.
- *Патологія опорно-рухового апарату*: посттравматичний артрит; гіпертрофічна остеоартропатія (синдром Марі-Бамберга); остеохондропатії; хондромаліяції; хондродисплазія (множинна епіфізарна).
- *Системні хвороби сполучної тканини*: системний червоний вовчак; дерматоміозит; системна склеродермія; синдром Шегрена.

- *Васкуліти*: вузликовий поліартеріїт; гранульоматоз Вегенера; геморагічний васкуліт (хвороба Шенляйна–Геноха); хвороба Кавасакі.
- Автозапальні захворювання: кріопіринасоційований періодичний синдром (CAPS), сімейна середземноморська лихоманка (FME), гіпер IgD-синдром (HIDS), TRAPS-синдром, синдром Макла Уельса (MWS), синдром CINCA/NOMID, синдром PFAPA (періодично лихоманка з афтозним стоматитом і лімфаденітом, синдром Маршала), сімейна холодова кропив'янка (FCU).

Суглобовий синдром може спостерігатись у дітей хворих на: неоплазії (в т.ч. на доброякісні та злоякісні пухлини кісток, хрящів, синовіальних оболонок), спадкові захворювання сполучної тканини (синдром Марфана; синдром Елерса-Данлоса; гіпермобільний синдром; недиференційовані дисплазії сполучної тканини) та інші захворювання (гіпотиреоз; гемофілія; періодична хвороба).

ЮІА — діагноз виключення. Лабораторне обстеження не дає змоги ні підтвердити, ні заперечити ЮІА, тому цей діагноз базується переважно на клінічних критеріях, які дозволяють виключити інші захворювання суглобів.

Лікування

Комплексна терапія ЮІА передбачає урахування форми, варіанту перебігу та субтипів хвороби, ступеня активності запального процесу, характеру та швидкості прогресування уражень суглобів, віку, наявності супутніх захворювань у дитини.

Підтвердження діагнозу і вибір тактики лікування здійснюють у спеціалізованих дитячих ревматологічних відділеннях. Показами до госпіталізації хворого на ЮІА є: наявність сумнівів у правильності встановленого діагнозу; відсутність ефекту при амбулаторному лікуванні; висока активність захворювання, виражене загострення суглобового синдрому; розвиток системних проявів (лихоманка, ураження серця, легень тощо); необхідність підбору імуносупресивних хворобомодифікуючих та/або генно-інженерних біологічних препаратів; приєднання інфекційної інфекції.

Цілі лікування: досягнення ремісії або мінімально-можливої активності хвороби; запобігання ранній інвалідизації пацієнтів; мінімізація побічних ефектів терапії; підвищення якості життя хворих.

Для медикаментозного лікування ЮІА використовують: нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК), «базисні» хворобомодифікуючі протиревматичні синтетичні та біологічні генно-інженерні

препарати. Застосування НПЗП і ГК сприяє швидкому зменшенню болю і запалення в суглобах, але не запобігає прогресуванню захворювання.

Як монотерапію НПЗП застосовують на ранніх стадіях хвороби до верифікації діагнозу. Серед НПЗП перевагу надають диклофенаку натрію у дозі 2–3 мг/кг/добу, ібупрофену в дозі 35–40 мг/кг/добу, інгібіторам циклооксигенази-2 – німесуліді в дозі 5–10 мг/кг/добу, мелоксикаму у дітей старше 12 років в дозі 7,5–15 мг/добу.

При високому ступені активності системної форми ЮРА від призначення НПЗП слід утриматися, оскільки вони можуть спровокувати розвиток синдрому активації макрофагів.

ГК локально (внутрішньосуглобово та в аплікаціях) або системно застосовують (одночасно з призначенням хворободифікуючих препаратів «базисної» терапії) у випадках недостатньої ефективності НПЗП, а також при високій персистуючій активності та виражених системних проявах хвороби, при специфічному ураженні очей, гострих імунних кризах.

Стандартним препаратом для системної ГК-терапії є преднізолон. Лікувальні дози підбирають індивідуально із розрахунку 0,5–1,5 мг/кг на добу по преднізолону. Максимальна доза ГК застосовується до стабілізації процесу (не більше місяця). У подальшому добову дозу ГК поступово знижують до підтримуючої (0,3 мг/кг) з наступною їх відміною. Різкі зниження дози або відміна преднізолону може викликати синдром відміни, який проявляється міалгіями, артралгіями, лихоманкою, нудотою, блювотою, депресією.

В останні роки перевага надається метилпреднізолону, який дещо вищий за активністю, має менше побічних дій, при цьому дає більш тривалий ефект та здатен більше накопичуватися у вогнищах запалення.

Базисна терапія знижує потребу в НПЗП і ГК (а відповідно, вірогідність розвитку побічних ефектів, які виникають на тлі лікування цими препаратами), дозволяє покращити якість життя і віддалені наслідки хвороби. Показами для раннього застосування (протягом перших 1–3 місяців захворювання) базисних препаратів є:

- відсутність ефекту чи недостатня ефективність терапії НПЗП при низькому ступені активності захворювання, при збереженні артралгій, вранішньої скутості, місцевих ознак активного синовіїту; прискорення ШОЕ, підвищення вмісту СРБ, прогресування рентгенологічних змін у суглобах;
- II–III ступінь активності суглобової форми ЮІА;
- дебют ЮІА за типом суглобово-вісцеральної форми.

До базисних препаратів відносять: 4-амінохінолінові похідні (делагіл, плаквеніл), імунодепресанти (метотрексат, азатіоприн, циклофосфамід), сульфасалазин, лефлюномід, циклоспорин А та імунобіологічні препарати (етанерцепт, інфліксимаб, адаліумаб, тоцилізумаб та ін.). Базисну терапію слід розпочинати відразу після верифікації діагнозу. Ефективність препарату оцінюється протягом перших 3–6 місяців хвороби, при її недостатності у максимальній лікувальній дозі проводиться заміна препарату або приєднання іншого базисного препарату. Відміна препаратів можлива тільки у випадку стійкої клініко-лабораторної ремісії не менше 1–2 років. Рання відміна імунодепресантів у більшості хворих викликає загострення захворювання.

З урахування патогенезу ЮІА (порушення клітинного імунітету, провідна роль прозапальних цитокінів в ініціації та підтримці аутоімунного запалення в організмі, гіперпродукція «патогенних» і «органоспецифічних» антитіл, які викликають деструкцію суглобів та інших тканин) при резистентності хвороби до загальноприйнятої терапії застосовують різні класи генно-інженерних біологічних препаратів (ГБП). ГБП — це моноклональні антитіла та рекомбінантні білки, які інгібують активність прозапальних цитокінів та патологічну активацію Т і В клітин.

Біологічні препарати здатні не тільки істотно уповільнювати деструкцію суглобів, а й у частини хворих — повністю призупиняти патологічний процес. Стратегія лікування біологічними препаратами базується на ранній діагностиці ЮІА, яка визначає можливість дуже ранньої ініціації (вікно можливостей) та ретельного контролю ефективності терапії, що спрямована на якомога швидше досягнення ремісії або мінімальної активності хвороби (лікування до досягнення мети — treat to target). До небажаних ефектів біологічної терапії належить пригнічення протиінфекційного і протипухлинного імунітету, ризик розвитку алергічних реакцій.

Для зниження частоти можливих побічних явищ до призначення ГБП проводиться спеціальне обстеження пацієнтів на туберкульоз, наявність вірусних гепатитів, хронічних обструктивних захворювань бронхолегеневої системи, оцінюється функціональний стан серцево-судинної системи, печінки, нирок.

Доведено, що комбінована терапія ГБТ та метотрексатом більш ефективна ніж монотерапія.

Лікування олігоартикулярного (пауціартикулярного) ювенільного ревматоїдного артриту

Починають лікування із препаратів групи НПЗП. За наявності вираженого випоту в суглобах проводять внутрішньосуглобові ін'єкції ГК: метилпреднізолону, бетаметазону, тріамцинолону.

При I–II ступенях активності олігоартриту можуть бути застосовані локальні аплікації препаратів, що забезпечують протизапальну, знеболюючу дію, покращують місцевий кровообіг (мазь гідрокортизона, мазі з НПЗП, мазь гепаринова). Симптоматичне лікування з застосуванням НПЗП і внутрішньосуглобовим введенням ГК, місцевої терапії іноді буває достатнім для хворих на цей варіант ЮРА або служить містком-терапією перед початком дії базисних препаратів.

При підтипі з раннім початком рекомендують раннє призначення метотрексату в дозі 7,5–10 мг/м² поверхні тіла на тиждень. При неефективності такої дози можливе її підвищення дози до 15 мг/м² поверхні тіла на тиждень або призначення адаліумабу в поєднанні з метотрексатом. Для зменшення побічних ефектів метотрексату слід призначати фолієву кислоту в дозі 1–5 мг в дні, вільні від прийому препарату.

У випадку розвитку увеїту в якості базисного препарату доцільне застосування циклоспорину А в дозі 3,5–5 мг/кг на добу. При неефективності терапії можливе застосування циклоспорину А в комбінації з метотрексатом та/або біологічним препаратом (адаліумаб). Місцево при увеїті застосовують дексаметазон, бетаметазон (у краплях, субкон'юнктивально, ретробульбарно), а також використовують краплі з протизапальними препаратами та мідріатики (лікування увеїту проводить офтальмолог у команді з дитячим ревматологом).

При підтипі з пізнім початком в якості базисного препарату можливе раннє призначення сульфасалазину, починаючи з дози 12,5 мг/кг/добу, з поступовим підвищенням до максимально ефективної (в середньому — 30–40 мг/кг на добу, максимальна терапевтична доза — 50 мг/кг/добу). При неефективності сульфасалазину протягом 3–6 місяців застосовують інший базисний препарат в якості монотерапії або в комбінації з імунобіологічним препаратом.

Лікування поліартриту (серопозитивного і серонегативного)

Показано раннє призначення метотрексату в дозі 7,5–15 мг/м² поверхні тіла на тиждень підшкірно або внутрішньом'язово, що відповідає дозуванню 0,3–0,4 мг/кг/тиждень. При застосуванні середньотерапевтичних доз перевагу віддають пероральному введенню препарату, при збільшенні

доза до 15 мг/м² препарат використовують підшкірно, що збільшує його біодоступність і покращує переносимість.

При збереженні активності або прогресуванні хвороби доцільне вирішити питання про застосування біологічних препаратів (адаліумаб, етанерцепт, тоцилізумаб).

За неефективності імуносупресивної та біологічної терапії, локального застосування ГК можливе призначення ГК парентерально або всередину в поєднанні з перерахованими вище методами лікування.

Лікування системного ювенільного ідіопатичного артриту

При високій активності захворювання та розвитку небезпечних для життя системних проявів хвороби проводять пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 10–20 мг/кг маси тіла протягом 3 днів з наступним переходом на пероральний прийом у дозі 1 мг/кг/добу. Можлива комбінація з парентеральним введенням метотрексату.

У разі збереження системних проявів, високих лабораторних показників активності хвороби, розвитку гемофагоцитарного синдрому до терапії може бути доданий циклоспорин А у дозі 4,5–5,0 мг/кг на добу для прийому всередину.

При кокситі з асептичним некрозом або без нього застосовують комбіновану терапію: метотрексат у дозі 15–20 мг/м² поверхні тіла на тиждень (підшкірно або внутрішньом'язово) і/або циклоспорин А у дозі 4,5–5,0 мг/кг на добу.

При неефективності стандартної терапії імунодепресантами і ГК показана терапія генно-інженерними біологічними препаратами.

Використовують анти-ФНО препарати (адаліумаб, етанерцепт, інфліксимаб), при системному ЮІА — анти ІІ-6 (тоцилізумаб), анти ІІ-1 β- (анакіра, канакінумаб, рілонацепт), останнім часом — інгібітори кіназ (тофацітініб).

Наявність у хворого з системним ЮІА інтеркурентної інфекції є показанням до призначення антибактеріальної терапії препаратами широкого спектру (аміноглікозиди III і IV покоління, цефалоспорины III і IV покоління, карбапенеми та ін.) та/або застосування доведеного імуноглобуліну в дозі 0,3–0,5 г/кг на курс. Препарат вводять щодня внутрішньовенно не більше 5 г на інфузію. Його можна застосовувати паралельно з пульс-терапією метилпреднізолоном і метотрексатом або відразу після її проведення.

Симптоматична терапія включає препарати, які нормалізують функцію серцево-судинної, дихальної систем, гіпотензивні засоби та ін. Терапія супроводу, призначається за показаннями і включає ензимотерапію, ентеросорбцію, препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот, кальцію та вітаміну D. Останній призначається не тільки для корекції

дефіциту вітаміну D в організмі хворих, а й як препарат протекторної дії щодо зменшення частоти ускладнень хвороби та побічної дії базисної фармакотерапії.

Припинення лікування базисними та/або біологічними препаратами пов'язане з ризиком загострення хвороби. Відміна метотрексату після досягнення ремісії в 39–40% хворих призводила до розвитку загострення ЮІА упродовж 6–12 місяців.

При застосуванні анти-TNF препаратів відміна їх у стані неактивного захворювання у 39–42,5% хворих викликала загострення упродовж наступних 12 місяців.

Зважаючи на це, залишаються актуальними питання терміну та послідовності відміни базисних, протиревматичних і біологічних препаратів у хворих на ЮІА, які досягли стану неактивної хвороби.

Клінічний досвід свідчить, що насамперед слід відмінити метотрексат і продовжувати прийом інгібіторів ФНП або тоцилізумабу протягом до 1,5-2 років з послідовною поступовою їх відміною шляхом зменшення дози та збільшення інтервалів між введенням ліків.

Оскільки стан досягнення клінічної ремісії не можна прирівняти до «імунологічної» ремісії, доцільним є проведення моніторингу як клінічних, так і біологічних маркерів субклінічної активності захворювання.

Нещодавно доведено, що субклінічне запалення у хворих на ЮІА відображають рівні білків MRP-8/-14, які декретуються активними фагоцитами. Визначення їх у хворих допомагає уточнити наявність субклінічного запалення та спрогнозувати загострення хвороби.

У періоди загострення захворювання слід обмежувати руховий режим дитини. Повна іммобілізація суглобів протипоказана, оскільки сприяє розвитку контрактур, атрофії м'язової тканини, збільшенню остеопорозу, швидкому розвитку анкілозу. Необхідна переривчастість іммобілізації: ортези, шини, лонгети протягом дня обов'язково знімати для стимуляції м'язової системи під час фізичних вправ, занять, туалету. При вираженому остеопорозі в грудному та поперековому відділах хребта рекомендують носіння корсета або реклінуючої системи, при ураженні суглобів шийного відділу хребта — головотримателя (м'якого або жорсткого).

Фізичні вправи (ЛФК) спрямовані на збільшення обсягу рухів у суглобах, усунення згинальних контрактур, збереження функціональної активності суглобів, відновлення м'язової маси. Рекомендують зберігати пряму поставу при ходьбі та сидінні, спати на жорсткому матраці й тонкій подушці. Виключити психоемоційні навантаження, перебування на

сонці. В періоді ремісії корисні їзда на велосипеді, плавання, прогулянки. Біг, стрибки, активні ігри небажані.

Рекомендують вживання їжі з підвищеним вмістом кальцію та вітаміну D, продуктів, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти (морепродукти, риб'ячий жир). Хворим, які отримують ГК, доцільно обмежити споживання вуглеводів і жирів, краще застосовувати білкову дієту та продукти, що містять достатню кількість калію.

У період ремісії захворювання показана реабілітація хворих з використанням природних та преформованих фізичних чинників.

Дітям із ЮІА властивий високий ризик інфекцій, що пов'язане з порушеннями у них функціонального стану імунної системи та прийомом імуносупресивних і біологічних препаратів.

Вакцинація хворих на ЮІА регламентується Національним календарем щеплень, де передбачено, що атенуйовані живі вакцини не вводять пацієнтам, які отримують високі дози основних протиревматичних препаратів, ГК або біологічну терапію. У разі несприятливої епідеміологічної ситуації хвору дитину рекомендовано вакцинувати до призначення імуносупресивної терапії: атенуйовані вакцини вводять за ≥ 4 тижні, а інактивовані за ≥ 2 тижні до початку лікування.

Хірургічне лікування

Показами до хірургічного лікування (протезування суглобів, тенотомія, капсулотомія) є:

- важкі деформації суглобів, значне обмеження рухів у суглобах;
- анкілози суглобів (протезування суглобів);
- розвиток асептичного некрозу голівок стегнових кісток (ендопротезування кульшових суглобів);
- виражені контрактури суглобів, що не піддаються медикаментозному і консервативному ортопедичному лікуванню.

Профілактика та прогноз

Первинна профілактика ЮІА у зв'язку з тим, що етіологія хвороби невідома, не проводиться.

Більшість клінічних досліджень свідчать про недоброякісний характер перебігу ЮІА: утримання у хворих активності запального процесу в дорослому віці, високий ризик інвалідизації, необхідність протезування суглобів певній частині пацієнтів і загалом зниження якості життя як у дитячому, так і в дорослому віці.

Прогнозувати довгострокові наслідки перебігу ЮІА в ранні терміни хвороби важко.

Клінічний досвід свідчить, що при системному варіанті ЮІА у 40–50% дітей прогноз може бути сприятливим, під впливом лікування настає ремісія тривалістю від кількох місяців до кількох років. Однак загострення захворювання може розвинутися через роки після стійкої ремісії. У 1/3 хворих відзначається безперервно-рецидивуючий перебіг захворювання. Найбільш несприятливий прогноз у дітей з стійкою лихоманкою, тромбоцитозом, тривалою терапією глюкокортикоїдами: у 50% хворих розвивається важкий деструктивний артрит, у 20% — у дорослому віці відзначається амілоїдоз, у 65% — важка функціональна недостатність.

Більшість дітей з раннім дебютом поліартикулярного серонегативного ЮІА мають несприятливий прогноз. У підлітків з серопозитивним поліартритом високий ризик розвитку важкого деструктивного артриту, інвалідизації за станом опорно-рухового апарату. У 40% хворих з олігоартритом і раннім початком формується деструктивний симетричний поліартрит. У хворих з пізнім початком можлива трансформація захворювання в анкілозуючий спондиліт. Розвиток увеїту майже у 10–15% хворих може призводити до сліпоти.

Більшість летальних випадків пов'язано з розвитком амілоїдозу або інфекційних ускладнень у хворих з системним варіантом ЮІА. При вторинному амілоїдозі прогноз визначається можливістю і успіхом лікування основного захворювання.

До несприятливих факторів перебігу захворювання належать позитивність за ревматоїдним фактором, поліартикулярний перебіг, тривале підвищення ШОЕ, ранній дебют (до 5 років) та жіноча стать, персистуюча активність ЮІА у перші 6–12 місяців хвороби.

Покращення віддалених наслідків можливе тільки за умов ранньої діагностики ЮІА, призначення адекватної терапії, досягнення швидкого контролю над активністю хвороби та постійного моніторингу перебігу ЮІА і забезпечення успішної медико-соціальної допомоги пацієнтам.

Список використаних джерел

1. Бойко Я.Є., Чернишов В.П., Омельченко Л.І., Грицюк І.І., Романишин Я.Ю., Козак Р.П., Джус М.Б. Ювенільний ідіопатичний артрит: монографія; за ред. Я. Бойко. Львів: Світ, 2017. 175 с.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит в кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология; ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАБ Медиа. 2017:17–57.
3. Ошлянская Е.А. Особенности мониторинга детей с ювенильными артритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию. Педиатрия. Восточная Европа, 2018;6(4):90–102.
4. Серая В.А., Жолобова Е.С., Витебская А.В. и др. Динамика роста детей с системной формой ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом

- и другими генно-инженерными биологическими препаратами. *Вопр. практ. педиатрии*, 2016;11(2):15–22.
5. Степанова А. А., Савенкова Н. Д., Новик Г. А., Дементьева Е. А., Гурина О. П. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка предшественника амилоида SAA в крови пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;5:85–91.
6. Raveli A., Minoia F., Davi S. et. al. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile idiopathic Arthritis. *European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:481–489.
7. Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Clinical features, treatment and outcome of macrophage syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis A multinational multicenter study of 322 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3160–3169.
8. Chang C. I., Meyer R. M., Reiff A. O. Impact of medication withdrawal method of flare-free survival in patients with JIA on combination therapy. *Arthritis Care Res.* 2015;67(5):658–666.
9. Dey S., Jahan A., Yadav T. P. et al. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. *Indian. J. Pediatr.* 2014;81:126–132.
10. Guzman J., Kerr T., Ward L. M. et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr. Rheumatol.* 2017;15(1):68. doi: 10.1186/s12969-017-0196-7.
11. Giancane G, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016; Dec;3(2):187–207. doi: 10.1007%2Fs40744-016-0040-4.
12. Oberle E. J., Harris J. G., Verbsky J. V. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis — epidemiology and management approaches *Clin. Epidemiol.* 2014.Oct.24;6:379–93.
13. Otten MH, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis.* 2015;7:1379–86. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204641.
14. Put K, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;8:1507–17. doi:10.1093/rheumatology/keu524.
15. Shimizu M., Lakagishi Y., Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 2013;61(2):345–348.
16. Consolaro A., Calandra S., Robbiano C., Ravelli A. Treating JIA to JADAS based target. *Ann. Paed. Pheum.* 2014;3:4–10.
17. Lerman M. A., Lewen M. D., Kempen J. H., Mills M. D. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Am. Ophthalmol.* 2015;160(1):193–200.
18. Wu Q., Chaplin H., Ambrose N. et al. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(3): 35–636.
19. Woerner A, et al. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):575–88. doi: 10.1586/1744666X.2015.1032257.

СПИСОК СПІВАВТОРІВ



Антипкін Юрій Геннадійович

Доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, член Європейської асоціації педіатрів, президент асоціації педіатрів України, член американської академії педіатрів
Директор ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, академік-секретар відділення клінічної медицини НАМН України



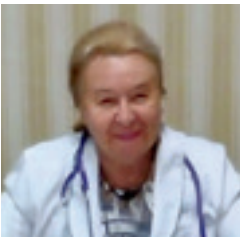
Березенко Валентина Сергіївна

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувача відділенням захворювань печінки з центром дитячої гепатології ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. кафедрою педіатрії №1 НМУ ім. О.О. Богомольця.



Воробйова Ольга Володимирівна

Доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу неонатології ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», професор кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця.



Денисова Маргарита Федорівна

Доктор медичних наук, професор, віце-президент асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, завідувача відділенням проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Задорожна Тамара Данилівна

Доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, завідувача відділенням лабораторії патоморфології ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Знаменська Тетяна Костянтинівна

Доктор медичних наук, професор, президент асоціації неонатологів України, заслужений лікар України, професор кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, завідувачка відділу неонатології ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Квашніна Людмила Вікторівна

Доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувача відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Кирилова Людмила Григорівна

Доктор медичних наук, президент асоціації дитячих неврологів України, завідувача відділенням психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Лапшин Володимир Федорович

Доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач групи з проблем алергії та імунореабілітації дітей



Марушко Ростислав Володимирович

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач науково-організаційного відділення з групою з питань інтелектуальної власності та трансферу технологій і медико-інформаційних технологій ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Муквіч Олена Миколаївна

Доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»



Нікуліна Людмила Іванівна

Доктор медичних наук, головний науковий співробітник ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»



Омельченко Людмила Іванівна

Доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділенням хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Ошлянська Олена Анатоліївна

Доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», професор кафедри педіатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика.



Слепова Любов Федорівна

заслужений лікар України, лікар анестезіолог-реаніматолог вищої категорії, головний лікар клінік ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»



Слепов Олексій Костянтинович

Доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач відділенням хірургічної корекції вад розвитку у дітей ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Уманець Тетяна Рудольфівна

Доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Ципкун Анатолій Григорович

Доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії клінічної фармакології, ендокринології та біохімії ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Чернишов Віктор Павлович

Доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії імунології з науковою групою вірусології ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».



Чернишова Людмила Іванівна

Доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П. Л. Шупика, заслужений лікар України, президент громадської організації “Всеукраїнська асоціація дитячої імунології”, член 2-х Європейських наукових товариств: дитячих інфекціоністів та імунодефіцитів.



Шадрін Олег Геннадійович

Доктор медичних наук, професор, завідувач відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

АКАДЕМІЧНІ ЛЕКЦІЇ З ПЕДІАТРІЇ

За редакцією Ю.Г. Антипкіна

Відповідальний редактор

Муквіч О.М.

Видавництво ТОВ «КРЕЙТИВ МЕДІА»